Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: **Hans Spatz** und **Walter Trummert**, München 38, Eddastraße 1 / Verlag: **J. F. Lehmann**, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28

MÜNCHEN · 29. APRIL 1960 **102. JAHRGANG · HEFT 18**

FORSCHUNG UND KLINIK

Aus der Med. Univ.-Poliklinik Marburg/Lahn (Direktor: Prof. Dr. med. *F. Hartmann*)

Enzympathologie

von FRITZ HARTMANN

Zusammenfassung: Die Enzympathologie hat in den letzten Jahren das pathogenetische Denken und Forschen am Krankenbett, vor allem im Bereich der inneren Medizin und Kinderheilkunde, wesentlich bereichert. Ihre Erkenntnisse haben auch schon zu wichtigen therapeutischen Konsequenzen geführt. In der Diagnostik unterscheidet man das Gebiet der angeborenen Enzymopathien und der Veränderungen der Enzymverteilungsmuster in erkrankten Organen, wie z. B. bei der Hepatitis und der Leberzirrhose oder im Serum, besonders bei Herzinfarkt und Leberkrankheiten. Bei den angeborenen Enzymopathien ist entweder der Enzymdefekt genau bekannt, wie bei der Galaktosämie oder einigen Formen der Glykogenose, oder er kann auf Grund pathologischer Stoffwechselprodukte vermutungsweise lokalisiert werden, wie bei der Alkaptonurie oder der Xanthinurie. Bei den Hämoglobinopathien ist nur das pathologische Endprodukt bekannt. In der Diagnostik von Organerkrankungen, wie z. B. der am besten erforschten Leber und des Herzmuskels, kann man in der quantitativen und qualitativen Verteilung der im Serum auftretenden Enzyme das Enzymverteilungsmuster des erkrankten Organs wiederfinden, falls man genügend viel Enzyme und für das betreffende Organ spezifische Enzyme untersucht. Hier stehen die Forschungen noch sehr in den Anfängen.

Summary: Enzyme pathology has contributed much within the last few years to pathogenetic thinking and research at the sickbed, especially in the branches of internal medicine and pediatrics. Its findings have already led to important therapeutic consequences. In diagnosis, one distinguishes between the fields of congenital enzymopathias and the changes of the patterns of enzyme distribution in diseased organs, such as in hepatitis and in liver cirrhosis or in the serum, especially in heart infarct and liver diseases. In congenital enzymopathias, either the enzyme defect is precisely known, as for example in galactosemia or in some types of glycogenosis, or it can be localised by way of assumption on the basis of pathological metabolism products, such as in alkaptonurea or in xanthinuria. In haemoglobinopathias, only the pathological final product is known. In the diagnosis of organic diseases, such as, for example, of the liver, which has been studied best, and of the heart muscle, one can find again the pattern of enzyme distribution of the diseased organ in the quantitative and qualitative distribution of the enzymes appearing in the serum, provided a sufficient number of enzymes are examined and those which are specific for the respective organ. Research is still very much in the initial stage in this field.

Résumé: Au cours des dernières années, la pathologie enzymatique a considérablement enrichi la méditation et la recherche pathogéniques au chevet du malade, notamment dans le domaine de la médecine interne et de la pédiatrie. Aussi, les enseignements acquis ont-ils déjà abouti à d'importantes conséquences thérapeutiques. En diagnostic, on distingue le domaine des enzymopathies congénitales de celui des modifications des modèles de répartition enzymatique dans les organes affectés, comme par ex. dans l'hépatite et la cirrhose du foie ou dans le sérum, notamment ene présence d'un infarctus myocardique et d'hépatopathies. Dans le cas des enzymopathies congénitales, on connaît soit exactement le vice enzymatique, tel que dans la galactosémie ou certaines formes de la glycogénose, ou bien il est possible, sur la base de produits métaboliques pathologiques, de le localiser par pure supposition, tel que dans l'alcaptonurie ou la xanthinurie. Dans les hémoglobinopathies, seul le produit final est connu. Dans le diagnostic des affections organiques, comme par exemple du foie et du myocarde en tant qu'organes les mieux explorés à ce jour, il est possible de retrouver le modèle de répartition enzymatique de l'organe affecté, grâce à la répartition quantitative et qualitative des enzymes apparaissant dans le sérum, à condition d'examiner une quantité suffisante d'enzymes et d'enzymes spécifiques pour l'organe en cause. Ici, la recherche se trouve encore à ses débuts.

Ergebnisse und Methoden der Enzymo- und Immunopathologie sind die gegenwärtig am häufigsten auf ätiologisch und pathogenetisch ungeklärte Probleme der Medizin angewandten Mittel, neue Erkenntnisse zu gewinnen. Physiologische Chemie und Serologie eröffnen damit Möglichkeiten, wie es in anderen Entwicklungsstadien der klinischen Medizin pathologische Anatomie, Physiologie oder Bakteriologie taten. Mit großem Gewinn kann man die Biochemie der Enzyme, Antigene und Viren unter den gemeinsamen Gesichtspunkten der funktionell spezifischen Eiweißkörper und ihrer Synthese in Abhängigkeit von Nukleotiden, nämlich der Desoxyribonukleinsäure (DNS), des Zellkerns oder der Ribonukleinsäure

(RNS) des Zytoplasmas und des endoplasmatischen Retikulums sowie der Anpassung an das Milieu ihrer Wirksamkeit (Enzyminduktion, Antikörperbildung) betrachten (1). Viren benutzen wahrscheinlich in parasitärer Weise die der identischen Multiplikation von Eiweißen und Enzymen dienenden Zellstrukturen und interferieren so mit der Enzymbildung. Enzymen, Antigenen und Viren ist gemeinsam, daß es sich um Eiweißkörper handelt, deren Oberflächenstruktur die determinierenden Profile für die serologischen, enzymatischen und absorptiven Eigenschaften enthält.

Die Synthese der funktionell spezifischen Enzymeiweiße ist ebenso wie die der Struktureiweiße (z. B. Kollagen) genetisch kontrolliert. Am verbreitetsten und besten belegt ist die Vorstellung, daß die DNS des Zellkerns die genetische Information an die RNS des Zytoplasmas weitergibt (2). Die RNS ist teils löslich und bildet mit Hilfe spezifischer Enzyme und Adenosintriphosphat (ATP) Verbindungen mit aktivierten Aminosäuren, teils an die Oberfläche des endoplasmatischen Retikulums adsorbiert. Auf dem Oberflächenprofil dieser RNS-Granula bilden sich die spezifischen Eiweiße so ab, daß die aktivierten Aminosäuren in eine bestimmte Reihenfolge gebracht werden (template-Theorie, Matrizen-Theorie). Nach ihrer Ablösung sorgen thermodynamische Einflüsse für eigentümliche Faltungen und Knäuelungen, die für die Oberflächenstruktur und deren charakteristische Eigenschaften, z. B. Affinität zu bestimmten Stoffen, wichtig sind. Die genetische Kontrolle über die Zelleistung der Enzyme ist in der Ein-Gen-Ein-Enzym-Theorie zusammengefaßt. — Ihre beste Stütze hat diese Theorie durch die Krankheiten erhalten, die ererbt sind und den isolierten Defekt eines Enzymes zur Grundlage haben.

Die Zahl der auf die geschilderte Weise gebildeten Enzyme ist noch unübersehbar. Jede Zelle hat gemäß ihrer Aufgaben eine bestimmte Enzymausstattung. Diese bezieht sich sowohl auf die Art der Enzyme als auch auf ihre Menge. So enthalten alle Zellen die Enzyme des Zuckerabbaus, aber nur die Leber hat die dem Harnstoffabbau dienende Urease. — Die Enzyme sind in der Zelle an bestimmte Strukturen gebunden. Wahrscheinlich ist eine räumliche Ordnung der Enzyme Grundlage des funktionellen Ineinandergreifens der Enzymketten.

Mit Hilfe der fraktionierten Zentrifugierung vorsichtig zerstörter Zellen kann man die vier Fraktionen des Zellkerns, der Mitochondrien, der Mikrosomen und des Zytoplasmas gewinnen. Grob kann man sagen, daß die Mitochondrien die Enzyme des Zitronensäurezyklus und der Atmungskette in sich vereinigen und so zum Kraftwerk der Zelle werden. Man stellt sich vor, daß die Enzyme auf den christae mitochondriales aufgereiht sind und die Substrate über sie hinwegtransportiert und schrittweise verändert werden. Durch die genannten intramitochondrialen Strukturen entstehen aber auch innerhalb des Mitochondriums verschiedene Räume mit unterschiedlichen Enzymausstattungen und Aufgaben. Das Zytoplasma enthält die Enzyme der Glykolyse, die in vivo wahrscheinlich auch strukturell geordnet sind. Der *Golgi*-Apparat scheint vor allem Enzyme zu enthalten, die der Koppelung und Ausscheidung von Stoffen dienen, so z. B. die Phosphatasen.

Die Wirkung der Enzyme ist mit den Katalysatoren verglichen worden, die, ohne selbst eine Veränderung zu erfahren, chemische Prozesse ermöglichen oder beschleunigen. — *Berzelius* hat schon 1836 die Wirkung der enzymatischen Biokatalysatoren richtig gedeutet. Jeder Stoff, der eine bestimmte freie Energie, d. h. eine thermische Unruhe und Labilität hat, hat die Tendenz, sich in einen Zustand mit geringerer freier Energie umzuwandeln (Abb. 1). Auf eine unspezifische Art kann man den Vorgang durch thermische Aktivierung in Gang setzen oder beschleunigen. Ein Beispiel dafür ist die Aufspal-

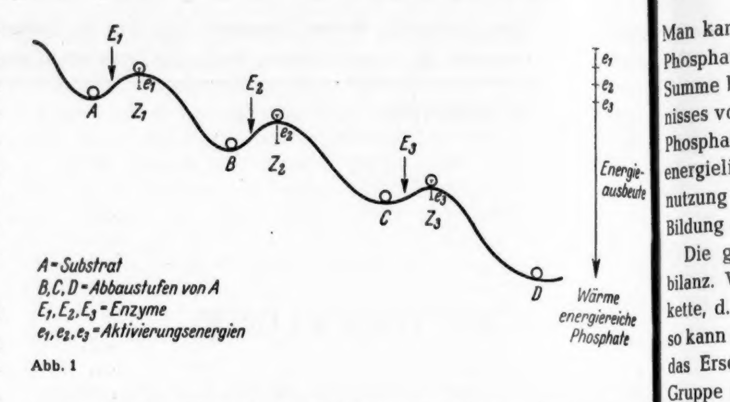


Abb. 1

tung von Eiweißen in Aminosäuren in saurem Milieu unter hohen Temperaturen. Enzyme verbinden sich im Gegensatz zu dieser unspezifischen Art des Stoffabbaus mit den Stoffen und aktivieren in diesen nur ganz bestimmte Gruppen, d. h. sie heben den Stoff auf ein höheres Energieniveau, sie machen ihn labiler.

Dafür ein Beispiel: Eiweiß hat eine natürliche Tendenz, in Aminosäuren zu zerfallen. Die Reaktion ist aber so träge, daß sie spontan nicht abläuft. Im Gegensatz zur Säurehydrolyse lockern die eiweißverdauenden Fermente bei ihrer Verbindung mit dem Eiweiß nur bestimmte Bindungen, die sich nach Trennung von Substrat und Enzym lösen: Pepsin greift die Aminogruppe, Chymotrypsin die Karboxylgruppe aromatischer Aminosäuren (Tyrosin, Phenylalanin), Trypsin die Karboxylgruppe basischer Aminosäuren (Arginin, Lysin), Kathepsin das Tryptophan an.

Zwischen einem Substrat (A) und seinem Derivat (B) besteht ein Gleichgewicht A $\rightleftharpoons$ B. Die meisten Enzyme katalysieren die Reaktion in beiden Richtungen, verschieben das chemische Gleichgewicht aber in einer Vorzugsrichtung. So liegt das Gleichgewicht Protein $\rightleftharpoons$ Aminosäuren fast ganz in der Richtung des Abbaus. Prinzipiell ist aber auch der Aufbau möglich und wird diskutiert. Dazu müssen die Aminosäuren auf ein hohes Energieniveau gebracht werden. Für solche Aktivierungen reicht eine Verbindung mit einem Enzym nicht aus. — Mit Hilfe von Enzymketten wird das Substrat in energiereiche Zwischenverbindungen übergeführt, entweder durch Phosphorylierung mit Hilfe eines energiereichen Phosphats (ATP) oder durch Koppelung mit einem solchen (z. B. Uridylphosphat-Glukose, Zytidylphosphatcholin etc.). Die meisten Substrate werden in solchen Enzymketten umgesetzt. Der Abbau ist energieliefernd, der Aufbau energiefordernd. In den Abbau muß aber die Aktivierungsenergie für jeden Schritt zunächst hineingesteckt werden, z. B. bei der Einleitung des Zuckerabbaus durch Umwandlung der Glukose in Glukose-6-Phosphat mit Hilfe von ATP. Die Bilanz errechnet sich letztlich aus der Summe der Aktivierungsenergien, die vom Gesamtenergiegewinn abgezogen werden muß. Der Energiegewinn erscheint entweder als Wärme oder in Form sogenannter energiereicher Phosphate (~), deren bekanntester Typ das Adenosintriphosphat (= ATP) ist. — Von großer universeller Bedeutung ist aber auch das Koenzym A. Jede chemische Bindung hat einen bestimmten Energieinhalt. Bei der Abspaltung von Wasserstoff, Wasser, Phosphat, Kohlensäure werden also ganz verschiedene Mengen Energie frei. Handelt es sich um die Wasserstoffabspaltung — eine der häufigsten Reaktionen — so läßt sich der Energiegewinn aus dem Sauerstoffverbrauch berechnen, da sich der abgespaltene Wasserstoff mit Sauerstoff über die sogenannte Atmungskette zu Wasser verbindet. — Die Messung des Sauerstoffverbrauchs eines Gewebes ist deswegen Grundlage einer wichtigen, von *Warburg* eingeführten Methode der Stoffwechselanalyse eines Gewebes.

Man kann jedoch auch die Menge gebildeten energiereichen Phosphates bestimmen oder die gebildete Wärme oder die Summe beider. Noch genauer ist die Bestimmung des Verhältnisses von verbrauchtem Sauerstoff zu gebildetem organischen Phosphat, der P : O-Quotient, weil er in die Ökonomie des energieliefernden Prozesses einen Einblick gibt; denn die Ausnutzung des Sauerstoffs für die Energiegewinnung, d. h. die Bildung energiereicher Phosphate kann gut oder schlecht sein.

Die genannten Methoden erfassen aber nur die Gesamtbilanz. Will man einen einzelnen Schritt einer Stoffwechselkette, d. h. die Leistung eines Enzyms quantitativ beurteilen, so kann man entweder das Verschwinden des Substrats A oder das Erscheinen von B messen oder die dabei abgespaltene Gruppe erfassen (z. B. Phosphat bei der Phosphatasewirkung). Die z. Z. viel verwandten optischen Teste beruhen auf der Messung der Absorption von Licht der Wellenlänge 340 oder 366 mμ durch reduziertes Diphosphopyridinnukleotid (DPNH). Wird durch eine enzymatische Reaktion bei der Umwandlung von A in B Wasserstoff frei (durch eine Dehydrogenase) so wird dieser durch DPN oder Triphosphopyridinnukleotid (TPN) angenommen und über die Atmungskette (Flavinenzyme, Zytochrome) weitergeleitet. Die Absorption nimmt zu. Aus der Zunahme läßt sich prinzipiell die Enzymmenge berechnen, wenn Standardbedingungen vorliegen. Zu diesen Bedingungen gehört eine bestimmte Temperatur. Da die Reaktionsgeschwindigkeit auch von der Substratkonzentration abhängt, wird Substrat im Überschuß gegeben. Jedes Enzym hat ein pH-Optimum seiner Wirksamkeit. Dies wechselt sogar für das gleiche Enzym nicht nur von Zelltyp zu Zelltyp, sondern auch mit der Lokalisation innerhalb einer Zelle (Beispiel Milchsäuredehydrogenase). Einige Enzyme hängen von anorganischen Komplementen wie Magnesium (Phosphatase), Eisen (Katalase), Zink (Karbonatanhydratase) Kupfer (Phenoloxydase) ab. Zum Teil wirken Metallionen auch als Aktivatoren. Es gibt Mechanismen der Enzymenthemmung und solche der Freisetzung aus inaktiven Vorstufen (durch eine Kinase). Was man mit den genannten Methoden mißt, ist die Aktivität eines Enzyms. Nimmt man an, daß eine bestimmte Menge des Enzyms immer die gleiche Aktivität hat, so kann man auch sagen, daß man im Idealfall mit der Umsetzung einer bestimmten Menge Substrat (in Mol ausgedrückt) unter Standardbedingungen eine bestimmte Enzymmenge (ebenfalls in Mol ausgedrückt) erfaßt. — Mit diesen Methoden kann man histochemisch bereits quantitativ arbeiten und biochemisch in einzelnen Zellbestandteilen und Körperflüssigkeiten Enzymaktivitäten messen.

Die Enzyme sind substrat- und wirkungsspezifisch. Ihre Substratspezifität, d. h. ihre Affinität zu einem Substrat liegt in der Oberflächenstruktur ihres Eiweißbestandteiles begründet. Es genügt ein sogenanntes aktives Zentrum, um das Substrat an der Oberfläche des Enzyms zu adsorbieren. Diese Annahme wird besonders durch die sterische Spezifität gestützt. Die Wirkungsweise eines Enzyms wird nicht durch seinen Eiweißanteil, sondern durch eine sogenannte prosthetische Gruppe, das Koenzym, bestimmt. Diese sind oft Vitaminabkömmlinge, besonders der Vitamin-B-Gruppe, wie Thiaminpyrophosphat (Pyruvatdekarboxylase), Pyridoxal-5-Phosphat (Transaminasen), Riboflavinphosphat. Kofaktoren von Fermenten sind die schon genannten Nukleotide DPN und TPN sowie das Koenzym A (6, 7).

Obwohl sich für die Bezeichnung eines Enzyms der Vorschlag von *Duclaux* von 1883 durchgesetzt hat, an das Substrat die Endung — ase anzuhängen, ist die N o m e n k l a t u r der Enzyme noch verwirrend und erschwert das Eindringen in dieses Gebiet der modernen pathogenetischen Forschung. Denn um die von einem Enzym katalysierte Reaktion genau zu bezeichnen, müssen oft lange Namen gewählt werden. Ein Vorschlag von *Hoffmann-Ostenhof* scheint sich durchzusetzen (7).

Eine **klinische Enzymologie** (3, 4, 5) wird am besten unter drei Gesichtspunkten gesehen:

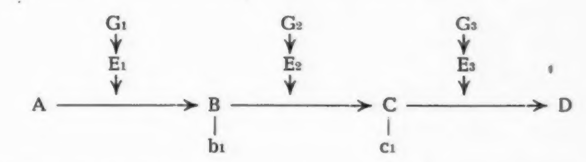
1. Angeborene Enzymdefekte,
2. Störungen der Enzymverteilungsmuster in Organen und Körperflüssigkeiten bei Erkrankungen, die nicht primäre Enzymopathien sind,
3. Therapie mit Enzymen.

Beispiele erläutern am besten die Prinzipien eines biochemischen und klinischen Forschungsgebietes, das noch unübersehbar ist und täglich neue Befunde und Aspekte bietet. Nur bei einem Teil der Krankheiten sind die enzymatischen Schäden wirklich in den Enzymketten genau lokalisiert (3, 4, 5). Bei den meisten schließt man noch aus abnormen Stoffwechselprodukten oder aus Belastungsversuchen (z. B. Leberfunktionsproben mit Galaktose, Benzoesäure, Testazid) auf einen oder mehrere Enzymmängel.

I. Angeborene Enzymmängel (Enzymopathien):

Die genetisch bedingten Enzymopathien haben uns einen guten Einblick in manchen Stoffwechselvorgang gegeben. Wenn auch zunächst nur die pathologischen Stoffwechselprodukte bei diesen meist seltenen Krankheiten bekannt wurden, so hat sich doch der Satz *W. Harveys* (1657) bewahrheitet „Auch gibt es keinen besseren Weg, die praktische Medizin zu fördern, als zur Entdeckung von Naturgesetzen durch Erforschung seltener Krankheitsformen beizutragen". Die Gesamtkonzeption dieser „chemischen Mißbildungen", die man z. T. auch, wo sie zu pathologischen Molekülen wie bei den Hämoglobinopathien geführt haben, als Molekularkrankheiten bezeichnen kann, hat **A. Garrod** in seinem 1909 in erster, 1923 in zweiter Auflage erschienenen Buch „Inborn errors of metabolism" gegeben (8). An dem heutigen Stand der Kenntnisse der Enzymopathien hat vor allem die Kinderheilkunde einen hervorragenden Anteil (9).

Eine Stoffwechselkette, d. h. der Ab- oder Aufbau eines Substrates ist über spezifische Enzyme genetisch kontrolliert.



Tritt bei G3 ein Defekt auf, der zu einer Hyp- oder Anenzymie führt, nimmt die Kette folgende Form an:



Tabelle 1
Aktivität der Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase in Erythrozyten (Einheiten pro g Hb)

	Gesunde	Galaktosämie heterozygot	Galaktosämie homozygot
Zahl der Fälle	16	23	14
Werte	4,3	2,9	0,6
	± 1,4	∓ 1,1	± 0,5

(Aus *Huang u. Mitarb.*, J. lab. clin. Med., 54 [1959], S. 585).

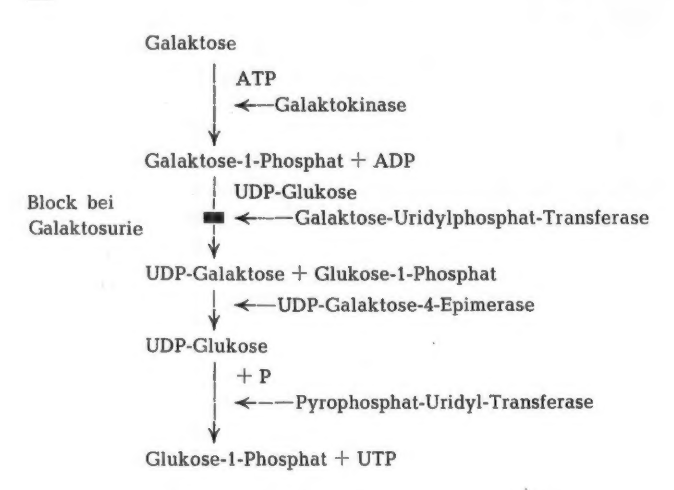
Durch den Stoffwechselblock zwischen C und D wird D überhaupt nicht oder wenig gebildet, vor dem Block stauen sich die Substrate an und erscheinen vermehrt in Blut, Urin oder Liquor oder bleiben im Gewebe liegen. Unter physiologischen Bedingungen nur in Spuren auftretende Nebenprodukte (B_1, C_1) werden vermehrt. Das

kann harmlos sein. Sie können aber auch Nebenwirkungen zeigen und toxisch wirken. Daneben können neue toxische Stoffwechselprodukte auftreten, die unter physiologischen Bedingungen nicht beobachtet werden. (C_{tox})

1. Kohlenhydratstoffwechsel

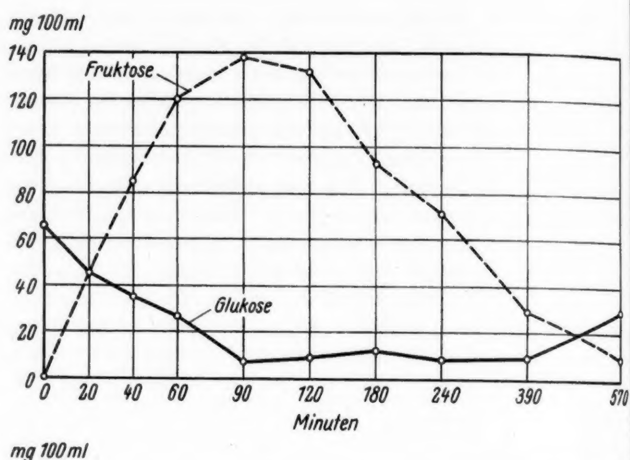
Enzymologisch ungeklärt sind die Pentosurie, bei der d-Xylulose ausgeschieden wird und die Fruktosurie. Zum Teil vollkommen aufgeklärt sind die Enzymdefekte bei Galaktosurie, Fruktoseintoleranz und den verschiedenen Formen der Glykogenverwertungsstörungen.

Die 1908 von *v. Reuss* beschriebene **Galaktosurie** ist klinisch durch Dystrophie und Hepatomegalie gekennzeichnet. Nach Absetzen der Muttermilch verschwand die Zuckerausscheidung. Offenbar kann die Galaktose infolge eines Enzymblocks nicht abgebaut werden und wirkt — obwohl ein natürlicher Metabolit — in hohen Konzentrationen toxisch oder den normalen Zellstoffwechsel hemmend. Der Block verhindert die Einschleusung der Galaktose in den Energiestoffwechsel über Glukose und den Einbau in die Zerebroside und Ganglioside des Neugeborenenhirns sowie in die Chondroitinsulfate der Bindegewebe. Das erklärt die verschiedenen Entwicklungsstörungen. Die Galaktose wird im Stoffwechsel zu UDP-Galaktose aktiviert (Uridyldiphosphat-Galaktose). Das daran beteiligte Enzym ist die Galaktose-Uridylphosphat-Transferase. Sie wurde von *Isselbacher* in Erythrozyten von Galaktosurikern, von *Kalkar* in Leberpunktaten und von *Schwarz* schon im Nabelschnurblut stark erniedrigt gefunden. Homozygote haben wesentlich niedrigere Werte als Heterozygote (Tab. 1). Inkubiert man Erythrozyten der Kranken mit Galaktose, so steigt der Galaktose-1-Phosphatgehalt der Erythrozyten an.



Das entspricht der Vorstellung des Aufstaus eines Substrates vor einem Enzymblock. Bei milchtrinkenden Galaktosurikern erreicht der Gehalt des Galaktose-1-Phosphats bis zu 300 bis 400 μg/ml (normal 1—1,4). Das Galaktose-1-Phosphat hemmt die Phosphoglukomutase und damit den gesamten Zuckerabbau. — Eine Mutante von Bact. Coli mit dem gleichen Enzymdefekt wird durch Galaktose in ihrem Wachtum gehemmt und Ratten, bei denen durch Galaktose-Fütterung ein Galaktose-Star hervorgerufen wurde, haben hohe Werte von Galaktose-1-Phosphat in Erythrozyten, Leber und Linsenkapsel. — Nach der üblichen Galaktosebelastung mit 40 g bleiben die Galaktosewerte im Blut weit über 2 Stunden hoch, bei Homozygoten wieder mehr als bei Heterozygoten. Es stellt sich die Frage, ob der bei Leberparenchymschäden gefundene verzögerte Galaktoseabbau auf einem ähnlich lokalisierten Enzymdefekt beruht. Die quantitativen Unterschiede bei Homozygoten und Heterozygoten zeigen, daß das Ausmaß des Gendefektes bei einem Individuum auch das Ausmaß des Enzymdefektes bestimmt. Das ist eine gute Stütze für die Ein-Gen-Ein-Enzym-Theorie. Mit dem Alter werden der Enzymdefekt und die Krankheit milder, so daß man an eine Enzym-Induktion denken kann (9).

Die hereditäre Fruktoseintoleranz ist von der gutartigen Fruktosurie zu unterscheiden. Sie wurde 1959 von *Froesch, Prader* und *Labhart* gefunden und von *Wolff* biochemisch untersucht (9). Nach Aufnahme von Fruchtzucker (Honig, Rohrzucker, Früchten) treten Symptome des hypoglykämischen Schocks auf: Erbrechen, Schweiße, Zittern, Bewußtseinstrübung. Tatsächlich ist der pathologische Anstieg der Blutfruktose von einer Hypoglykämie begleitet (Abb. 2). Ein Abfall des anorganischen Serumphosphates weist darauf hin, daß Fruktose-1-Phosphat gebildet wird. Wahrscheinlich staut es sich an und hemmt die Fruktokinase. Der Block wird des-



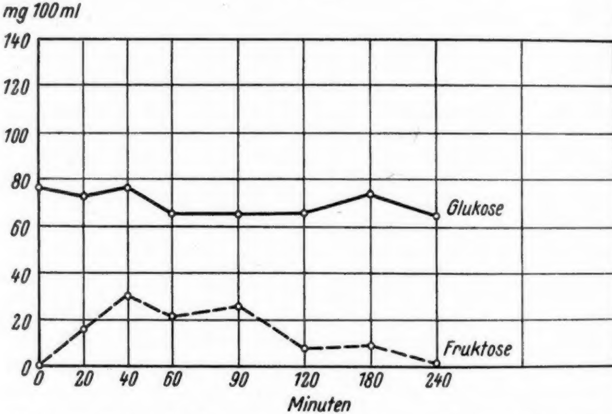


Abb. 2: Der Verlauf der Fruktose- und Glukosekonzentration im Blut bei peroraler Fruktosebelastung mit 50 g pro m^2 Körperoberfläche (1). Oben die 6jährige Patientin E. B., unten ein gesundes 7jähriges Kontrollkind. (Aus *Froesch u. Mitarb.* in Moderne Probleme der Pädiatrie IV, 1959).

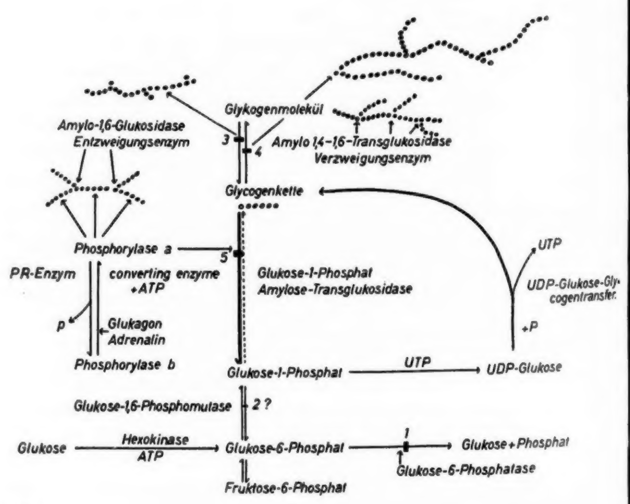
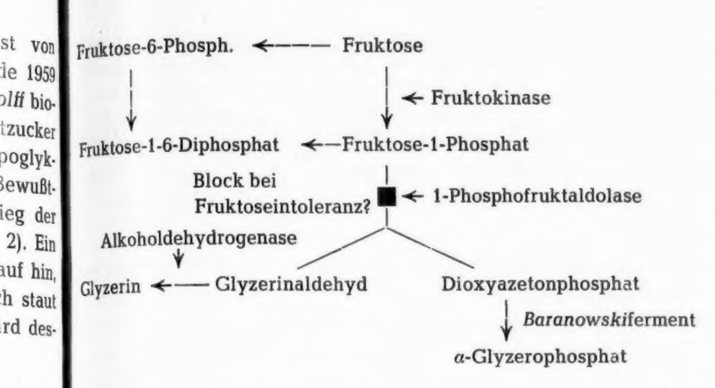


Abb. 3



wegen bei der 1-Phosphofruktaldolase vermutet, da der Alkoholabbau durch die Alkoholdehydrogenase ungestört ist, dieses in der Fruktoseverwertung nächste Ferment also intakt ist (Abb. 3). *Braunsteiner u. Mitarb.* glauben, in der Leber eines Falles das Enzym auf die Hälfte des Normalwertes erniedrigt gefunden zu haben. Allerdings müßte das gleiche noch für das *Baranowski*-Ferment bestätigt werden.

Es besteht auch die Möglichkeit, mit dem von *Linneweh* angegebenen Test zu prüfen, ob Di-Oxyazeton (besser-phosphat) von diesen Kranken normal abgebaut wird. Aus den biochemischen Erkenntnissen ergibt sich bei Galaktosurie und Fruktoseintoleranz die Therapie. Die Kranken sind bedingt gesund, wenn Galaktose bzw. Fruktose in der Nahrung fortgelassen werden (10).

Der Glykogenstoffwechsel kann auf verschiedene Weise gestört sein und man kann fünf enzymologisch differente Störungen unterscheiden (9). Die klassische Glykogenspeicherkrankheit von *Gierkes* ist eine Abbaustörung des Glykogens, das 12—15% des Lebergewichtes in diesen Fällen ausmacht. Daß eine Abbaustörung vorliegt, schloß *Schoenheimer* aus dem langsamen autolytischen Zerfall von Leberstückchen. — Nach der Lokalisation der Störung in Leber und Nierenrinde mußte ein Enzym getroffen sein, das nur hier vorkommt. Von *Cori* wurde es als Glukose-6-Phosphatase erkannt (Abb. 3). Das Enzym ist im Lebergewebe stark erniedrigt. Während der Glykogenaufbau ungestört ist — die Glykogenstruktur ist normal — tritt beim Fasten Hypoglykämie mit Ketose und Azidose auf und ein Blutzuckeranstieg läßt sich mit Adrenalin oder Glukagon, die Leberglykogen mobilisieren können, nicht erreichen. Charakteristisch ist der von *Linneweh* gefundene fehlende Anstieg von Dihydrooxyazeton nach Belastung mit diesem Substrat. Die Leber ist verfettet. Im Laufe des Lebens bessern sich die Krankheitssymptome. Mit steigendem Enzymgehalt vielleicht infolge Enzyminduktion sinkt der Glykogengehalt der Organe. Man muß aber bedenken, daß die Enzymausstattung des Neugeborenen an manchen Stellen noch nicht vollkommen ist und mit der Reifung erst einen optimalen Stand erreicht. Kinder sind wegen dieser physiologischen Hypenzymie besonders gefährdet.

Bei der allgemeinen Glykogenose, die auch wegen ihrer tödlichen Herzbeteiligung **Kardiomegalie** genannt wurde, kann ein Mangel an Glukose-1-6-Phosphomutase bisher nur vermutet werden. Dagegen spricht, daß der herausgenommene Muskel stark Milchsäure bildet, die Glykogenolyse also intakt ist. Da auch die Hypoglykämie fehlt und die Adrenalin- und Glukagon-Tests in Ordnung sind, könnte auch eine gesteigerte Glykogensynthese die Ursache der Krankheit sein.

Eine dritte Form speichert Glykogen im retikuloendothelialen System und führt zu **Hepatomegalie und Splenomegalie.** Die Glukosebelastung ist pathologisch und es wird keine C^{14}-Glukose in Glykogen eingebaut. *Cori* untersuchte 9 Fälle und fand eine pathologische Glykogenstruktur mit kurzen Seitenketten. Der von ihm vermutete Mangel an Amylo-1,6-Glukosidase, dem Entzweigungsenzym (Debranching-encyme) wurde von *Hers* und *Malbrain* an 2 Fällen von *Denys u. Mitarb.* bestätigt (9). Das Glykogen wirkt in diesen Fällen als Fremdkörper, da die Hauptkette durch die Phosphorylase nicht angegriffen werden kann.

Ein vierter Typ wurde von *Cori* an einem Fall beschrieben, bei dem er besonders lange Haupt- und Seitenketten des Glykogens fand. Auch dieses Glykogen wirkt als Fremdkörper, obwohl es abgebaut werden kann. Aber es ist schlecht wasserlöslich. Der Störung liegt ein Mangel an Amylo-1,4-1,6-Transglukosidase, also Verzweigungsenzym (Branching-encyme) zugrunde. Beim Aufbau des Glykogens werden zunächst Glukosemoleküle nach Aktivierung in 1—4-Bindung aneinandergefügt. Nach etwa 6 Glukosemolekülen wird normalerweise eine Verzweigung in 1,6-Bindung hergestellt. Dieser Vorgang ist beim Mangel an Verzweigungsenzym gestört.

McArdle beobachtete 1951 einen Mann mit leichter Ermüdbarkeit der Muskulatur, also einer **Muskeldystrophie.** Aus dem fehlenden Anstieg von Milchsäure und Brenztraubensäure im Blut nach Muskelbetätigung und dem positiven Adrenalinversuch wurde geschlossen, daß eine isolierte Abbaustörung des Muskelglykogens vorliegt, während das Leberglykogen durch

Amylo—1,6—Glukosidase→ ←Amylo—1,4—1,6—Transglukosidase

C_6 O CH_2 1 O 4 5 3 2 1

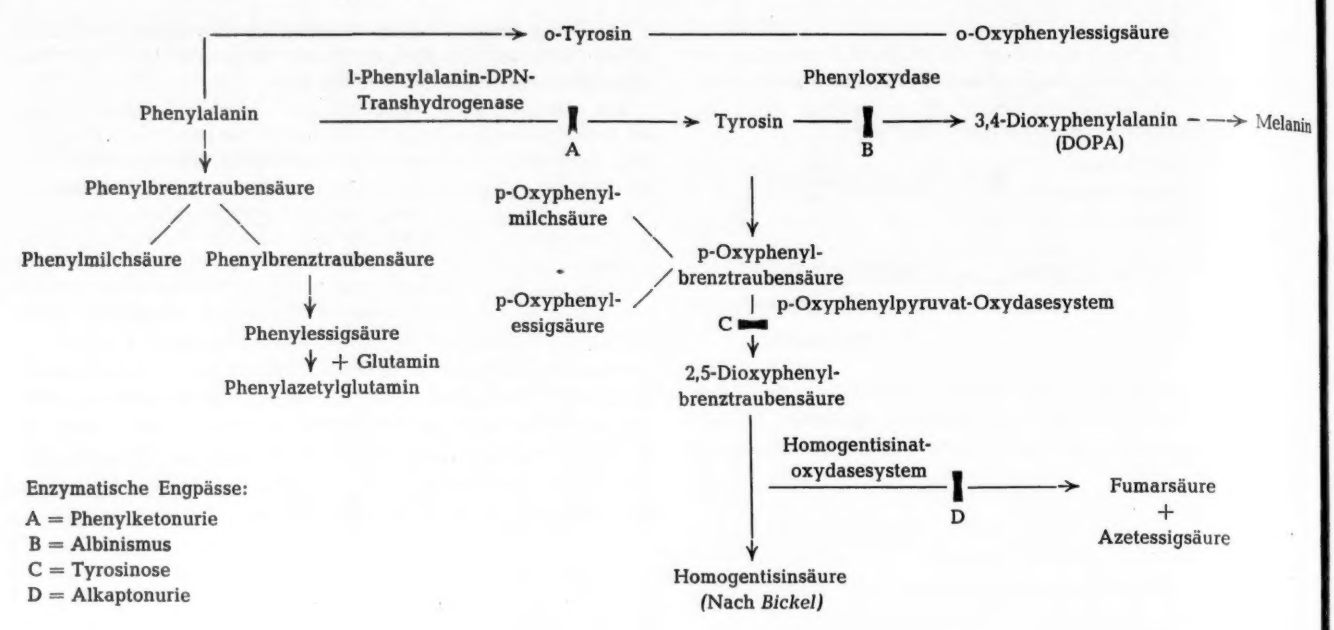
Phosphorylase
UDP—Glukose—Glykogentransferase
Bildung von Seitenketten des Glykogen

Adrenalin mobilisierbar ist. 1959 untersuchten *Pearson u. Mitarb.* einen ähnlichen Fall. Ein Muskelhomogenat bildete keine Milchsäure aus Glykogen, aber aus Hexosephosphaten. Der Block mußte also zwischen Glykogen und Hexosephosphaten liegen. Andererseits verhinderten Milchsäure, Glukose und Fruktose die leichte Ermüdbarkeit, was die genannte Annahme bestätigte. Der Glykogengehalt des Muskels war hoch. Der Glykogenaufbau war ungestört, die UDP-Glukose — Glykogentransferase, die den wesentlichen Anteil der Glykogensynthese trägt, in Ordnung. Die Störung beruht auf einem Phosphorylasemangel.

Ein großer Teil der genetisch bedingten Enzymopathien geht mit körperlichen und geistigen Entwicklungsstörungen einher, da der Stoffwechseldefekt von Geburt an wirksam wird. *Bickel* hat diese Krankheiten als **metabolisch-genetischen Schwachsinn** zusammengefaßt (10).

2. Der Eiweißstoffwechsel

bietet ein breites Spektrum vererbter Anomalien, die teils harmlos sind wie die Doppelalbuminämie oder der Polymorphismus der Haptoglobine, Transferine, Isoagglutinine und γ-Globuline, teils Grundlage von Krankheiten sind (11). Zu letzterem gehören die Analbuminämie mit Ödemneigung, der Coeruloplasminmangel mit pathologischen Ablagerungen von Kupfer in Leber und Hirn, die zu Zirrhose und Linsenkerndegeneration und Störung der kupferabhängigen Zellatmung führt, der Mangel an antihämophilem Globulin und Fibrinogen, der Blutungsübel erzeugt und das angeborene Antikörpermangelsyndrom mit Verminderung der γ- und β-2-Globuline, dessen Kennzeichen eine abnorme Infektanfälligkeit und Abwehrschwäche ist. — In diese Gruppe gehören auch die Hämoglobinopathien: die Unfähigkeit, das foetale Hämoglobin durch das Erwachsenenhämoglobin zu ersetzen bei der



Thalassaemia major und minor. Sie führt zu hämolytischen Erscheinungen wie ein Teil der etwa 18 pathologischen ererbten Hämoglobine, die bisher bekannt sind. Aufgeklärt ist der Molekulardefekt bei den Hämoglobinen S, C und E. In einem Peptid, das durch Trypsinabbau aus den genannten Hämoglobinen gewonnen wurde, ist an Stelle von Glutaminsäure beim HbS-Valin, beim HbC-Lysin getreten. Da Trypsin, mit dem dieses pathologische Peptid aus Hämoglobin abgespalten wurde, am Lysin spaltet, zerfällt das Peptid aus HbC außerdem in 2 Peptide.

HbA: ↑His—Val—Leuc—Leuc—Thr—Prol— G l u t ——Glut—Lys↑

HbS: ↑His—Val—Leuc—Leuc—Thr—Prol— V a l —Glut—Lys↑

HbC: ↑His—Val—Leuc—Leuc—Thr—Prol— L y s↑—Glut—Lys↑

↑ Spaltung durch Trypsin

Beim HbE ist ein anderes Peptid betroffen. Wieder ist Glutaminsäure durch Lysin ersetzt, und es treten nach Trypsinspaltung an Stelle eines Peptids zwei.

HbA: ↑Val—Asp—Glut—Val—Gly— G l u t —Ala—Leu—Gly—Arg↑

HbE: ↑Val—Asp—Glut—Val—Gly— L y s↑—Ala—Leu—Gly—Arg↑

In den genannten Fällen besteht an dem Vorhandensein eines Gen-Enzym-Defekts kein Zweifel. Wir können ihn aber noch nicht lokalisieren, sondern kennen nur seine letztendliche Auswirkung. Das gleiche gilt für die nichtvererbten pathologischen Serumeiweiße, die Paraproteine bei Plasmozytom und Makroglobulinämie.

Genauer bekannt sind die Enzymdefekte oder ihre Lokalisation in den Stoffwechselketten bei einigen angeborenen **Störungen des Aminosäurestoffwechsels.** Am übersichtlichsten sind die Verhältnisse bei den aromatischen Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin.

1934 beschrieb *Fölling* die Oligophrenia phenylpyruvica, heute **Phenylketonurie** genannt. Im Urin der schwachsinnigen Kinder werden Phenylalanin, Phenylbrenztraubensäure, Phenylmilchsäure und Phenylessigsäure ausgeschieden. Da solche Stoffwechselprodukte nach Tyrosingabe nicht auftreten, wurde ein Enzymblock bei der Umwandlung von Phenylalanin in Tyrosin vermutet. Tatsächlich fehlt im Lebergewebe der Kranken die l-Phenylalanin-DPN-Transhydrogenase (Tab. 2). Die Vermehrung der sich vor dem Block aufstauenden Substrate im Blut, Liquor und Urin wird für den Hirnschaden verantwortlich gemacht. In der Tat bessert sich der Zustand unter phenylalaninfreier Kost und verschlechtert sich nach Gaben von Phenylalanin (10). Es dürfen aber Seiteneffekte der primären Störung, wie die Vermehrung der o-Hydroxyphenolsäuren und die Verminderung der m-Hydroxyphenolsäuren, nicht übersehen werden. Sie weisen auf ungewöhnliche Umwege des Phenylalanin-Stoffwechsels oder, wie die Vermehrung der Indolessigsäure, -milchsäure und -brenztraubensäure zeigt, auf gleichzeitige oder von der primären Störung abhängige Anomalien im Tryptophanabbau hin.

Fehlen der Phenyloxydase wird als Ursache des Albinismus vermutet. Mit der Hemmung des Enzyms durch Phenylalanin erklärt man auch den symptomatischen Pigmentmangel bei Phenylketonurie.

Bei der 1932 von *Medes* beobachteten **Tyrosinose** wird vermehrt p-Oxyphenylmilchsäure ausgeschieden. Offenbar liegt ein Enzymblock bei der Umwandlung von Tyrosin in Fumarsäure und Azetessigsäure auf der Stufe des p-Oxyphenylbrenztraubensäure-Oxydasesystems vor. K l i n i s c h besteht eine M y a s t h e n i a g r a v i s.

Die **Alkaptonurie** ist der am längsten bekannte genetisch-enzymatische Defekt des Phenylalanin-Tyrosin-Stoffwechsels. Hier liegt der enzymatische Engpaß eine Stufe tiefer als bei der Tyrosinose. Die im Nebenschluß liegende Bildung der Homogentisinsäure wird deswegen zum Hauptweg des Phenylalanin-Tyrosinstoffwechsels. Eine energetische Ausnutzung der beiden Aminosäuren ist bei Fehlen des Homogentisinat-Oxydase-Systems nicht möglich. Die daran beteiligten Enzymketten sind noch nicht genügend aufgeklärt.

Die genetisch bedingte Störung des **Tryptophan**-Stoffwechsels, die dem *Hartnup*-Syndrom (Photodermatose, Aminoazidurie, Indolazeturie, Schwachsinn) zugrunde liegt, läßt sich enzymologisch noch nicht hinreichend genau beschreiben. Neben der tubulär bedingten Aminoazidurie finden sich Tryptophan, Indikan, Indolessigsäure, Indolmilchsäure, Indolessigsäureglutaminat, Indikan und N-(β-Indolyl-[3]-akryloyl)-Glyzin. Möglicherweise ist durch einen Enzymdefekt der physiologische Abbauweg des Tryptophans verlegt.

Der Enzymdefekt bei der kongenitalen **Zystinurie** ist nicht bekannt. Er dürfte multipel und in den Tubulusapparat der Nieren zu verlegen sein; denn neben Zystin werden auch andere Aminosäuren, Zucker und Phosphate ausgeschieden (*Fanconi-Lignac*sche Krankheit).

Auch die klassische Z y s t i n u r i e hat ihren Namen nicht zu Recht. Denn es werden die drei Aminosäuren Zystin, Lysin und Ar-

ginin ausgeschieden. Da das gemeinsame Kennzeichen dieser Aminosäuren zwei Aminogruppen sind, vermutet *Dent* mit Recht den Mangel eines Enzyms, das auf die chemische Konstellation eingestellt ist und die Rückresorption im Tubulus regelt.

Bei zwei anderen Schwachsinnsformen werden α-Hydroxylbuttersäure *(Smith* u. *Strang* [1958]*)* bzw. Argininbernsteinsäure *(Allen* u. *Mitarb.* [1958]*)* ausgeschieden. Der Enzymdefekt ist unaufgeklärt.

Näher gekommen ist man dem Enzymmangel bei der **Ahornsirup-Krankheit,** die *Menkes* 1954 auffand und nach dem eigentümlichen Geruch des Urins benannte. In Urin und Liquor treten Valin, Leucin und Isoleucin vermehrt auf. Außerdem werden die α-Ketosäuren und α-Hydroxysäuren dieser Aminosäuren vermehrt ausgeschieden. Da die Aminosäuren gewöhnlich zu der um ein C-Atom ärmeren Karbonsäure abgebaut werden, wird der Defekt in dem Vorgang der oxydativen Dekarboxylierung verlegt. Man hat von einer Karboxylasemangelkrankheit gesprochen.

Ketosäure

NH_2 — O — oxydative Dekarboxylierung

–CH—COOH —> —C—COOH ——— ⧗ —> Karbonsäure

Aminosäuren — Hypenzymie?

↓

C— OH COOH Oxysäure

Von vielen, sicher angeborenen Enzymdefekten kennen wir weder das gestörte Enzym noch die Substratanomalie genau. Das gilt z. B. für die angeborenen Krankheiten des Bindegewebes wie das *Marfan*-Syndrom, das *Ehlers-Danlos*-Syndrom, die Osteogenesis imperfecta, das Pseudoxanthoma elasticum (12). Beim *Marfan*-Syndrom kann offenbar das für die Stabilität der kollagenen Fibrille wichtige Hydroxyprolin nicht ordnungsgemäß in das Kollagenmolekül eingebaut werden, es geht im Urin verloren. Beim *Hurler*-Syndrom (Gargoylismus) wird ein pathologisches Mukopolysaccharid eingelagert.

3. Von den angeborenen Störungen des Fettstoffwechsels läßt sich keine enzymologisch definieren. Die Substratanomalie läßt sich bei familiärer Hyperlipidämie nur allgemein, bei Hypercholesterinämie ebenso wie bei den Speicherkrankheiten für Zerebroside (Morbus *Gaucher)*, Sphingomyelin (*Niemann-Pick*sche Krankheit) oder Gangliose *(Tay-Sacks)* spezifischer beschreiben (13).

ATP → ADP; Glukose —Hexokinase→ Glukose-6-Phosphat

↓ Phosphoglukomutase

Glukose-1-Phosphat + UTP —PP-Uridyl-Transferase→ UDP-Glukose + PP (ADP → ATP)

UDP-Glukose —UDP-Dehydrogenase→ UPP-Glukuronsäure (DPN → DPNH)

UPP-Glukuronsäure + Bilirubin —Glukuronyl-Transferase→ Bilirubin-Glukuronid + UDP

Abb. 4

Trotz der Erkenntnis, daß die **Gicht** eine familiäre Hyperurikämie ist, ist ihre Ursache unklar. Da dem Menschen ein Enzymsystem zum Harnsäureabbau fehlt, kann ein verminderter Abbau der Harnsäure nicht die Ursache sein. Auch eine vermehrte Synthese ist nicht erwiesen. So wird es immer wahrscheinlicher, daß eine enzymatisch bedingte gesteigerte tubuläre Rückresorption, die sich durch Atophan und Probenecid kompetitiv hemmen läßt, zugrunde liegt. Wenn auch bei der reinen Gicht der vermutete Enzymdefekt sehr isoliert zu sein scheint, so geben doch die mit Fettstoffwechselstörungen kombinierten Fälle oder mit solchen Fettstoffwechselstörungen und Diabetes in der Familienanamnese neue Probleme auf.

Die Vorstufe der Harnsäure ist das Xanthin. Eine seltene Krankheit, die **Xanthinurie,** mit Bildung von Xanthinsteinen beruht auf einem Mangel an Xanthinoxydase. Das führt zu enormen Xanthinausscheidungen, während Harnsäure im Blut und Urin fehlt.

Normal: Xanthin —Xanthinoxydase→ Harnsäure ↓ Urin

Pathologisch: Xanthin —— ⧗ Enzymblock; Xanthin ↓ Urin

1959 konnten *Crawhall, Scowen* u. *Watts* wahrscheinlich machen, daß die primäre **Oxalurie** mit Bildung von Oxalsäuresteinen auf einem Enzymdefekt beim Abbau der Aminosäure Glykokoll beruht. Die Störung könnte bei der oxydativen Dekarboxylierung der Glyoxalsäure zu Fumarsäure liegen, für die ein Enzym in Rattenleber-Mitochondrien gefunden ist.

Glykokoll ——> Glyoxalsäure —— | ——> Fumarsäure + CO_2

↓ Oxalsäure; Enzymblock

4. Die Stoffwechselpathologie der Erythrozyten hat in den letzten Jahren zur Aufdeckung einiger Enzymmangelschäden geführt (14).

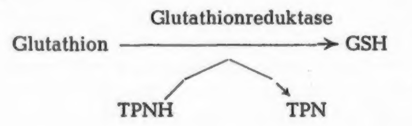
Die Neigung Neugeborener zur Methämoglobinbildung beruht darauf, daß die Methämoglobinreduktase, die das Gleichgewicht Hämoglobin ⇄ Methämoglobin auf der Seite des Hämoglobins hält, noch nicht so ausgeprägt ist. Das kann jedoch auch an einem Mangel an DPNH oder TPNH liegen, die das Methämoglobin reduzieren. Während dieser physiologische Mangel sich bald ausgleicht, ist er bei der idiopathischen Methämoglobinämie ererbt. Da 10—45% des Hämoglobins bei diesen Fällen Methämoglobin ist, sind die Kranken zyanotisch. Der Enzymmangel betrifft die DPNH-abhängige Methämoglobinreduktase. Die TPN-abhängige Reduktase kann den Mangel nur teilweise (60—80%) ausgleichen. Vitamin C und Methylenblau führen zur Reduktion und werden therapeutisch mit Erfolg angewandt.

1957 fanden *Löhr u. Waller* eine **kongenitale hämolytische Erythropathie** bei einer iranischen Familie, bei der ein Schlüsselferment, die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (Zwischenferment) fehlte. Das Enzym katalysiert die Eintrittsreaktion der Glukose in den oxydativen Abbau im Pentosephosphatzyklus.

Glukose-6-Phosphat —G-6-PDH→ 6-Phosphoglukonsäure (TPN → TPNH)

Obwohl die Reaktion das an der Methämoglobinreduktion beteiligte TPNH liefert, tritt kein Methämoglobin bei den Kranken auf. Die DPNH-abhängige Methämoglobinreduktase reicht offensichtlich zur Reduktion aus. Da die Reaktion aber auch die für den Nukleotidstoffwechsel der Zelle notwendige Synthese der Ribose einleitet, wird in dem Mangel des Enzyms auch die Ursache der Hämolysebereitschaft gesehen. — Der gleiche Defekt wurde auch bei sardinischen Familien gesehen, die an Favismus erkranken. Wahrscheinlich müssen

eine ererbte Hypenzymie und ein auslösender Faktor wie das Gift der „Vicea-faba-Bohne" oder auch das Malariamittel Primaquine, Sulfonamide oder Paraaminosalizylsäure zusammentreffen, um die Hämolyse zu bewirken. Gleichzeitig ist bei diesen Zuständen das reduzierte Glutathion (GSH) vermindert. Diese Reduktion ist abhängig von dem TPNH, das bei der Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Reaktion anfällt.



Interessant ist, daß auch **das Altern der Erythrozyten** mit einem Schwund des Enzyms einhergeht. Vielleicht bereitet das ihre Zerstörung vor. Gleichzeitig lassen auch die energieliefernden Prozesse nach. Die Phosphoglyzeraldehyddehydrogenase sinkt ab, unterhalb von 70% dieses Enzyms auch der ATP-Gehalt.

Für die Stabilität der Erythrozyten wichtig ist das wahrscheinlich in der Membran der Erythrozyten lokalisierte und mit deren Aufbau und deren Permeabilität verknüpfte Enzym Azetylcholinesterase. Es ist in jungen Erythrozyten hoch und sinkt dann ab. Bei der **nächtlichen paroxysmalen Hämoglobinurie** ist der Azetylcholinesterase-Gehalt schon der Retikulozyten stark erniedrigt (auf 50%). Auch hier ist man berechtigt, eine Enzymopathie anzunehmen.

In gesunden Erythrozyten findet sich ein Enzym, das Wasserstoffsuperoxyd spaltet, die Katalase. In Japan wurde eine erbliche Enzymopathie, die **Akatalasie,** 1949 beschrieben. Sie wurde dadurch entdeckt, daß ein Kind mit einer ulzerierenden Gingivitis mit Wasserstoffsuperoxydspülungen behandelt wurde. Das durch die Blutkatalase bedingte Aufschäumen infolge Sauerstoffabgabe blieb bei diesem Kind aus.

5. Eine Gruppe von Störungen des Bilirubinstoffwechsels konnte als Folge von Enzymdefekten erkannt werden (15). Das durch Abbau des Hämoglobins entstandene fett-, aber nicht wasserlösliche und deswegen auch nicht gallen- und nierengängige indirekte Bilirubin wird in der Leber an **Glukuronsäure** gekoppelt. Das entscheidende Enzym ist die Glukuronyl-Transferase. Jedoch sind auch Störungen in der Vorbereitung, d. h. Aktivierung der Glukuronsäure denkbar. — Der **Ikterus der Neugeborenen,** vor allem der Frühgeborenen, beruht auf einem physiologischen Mangel an Glukuronyl-Transferase und UDP-Glukose-Dehydrogenase, der die Umwandlung des indirekten in das direkte Bilirubin begrenzt. Ähnliches beobachtete man bei neugeborenen Ratten und Meerschweinchen. Auch die Bildung anderer Glukuronide ist gestört.

Tab. 2
1-Phenylalanin-Transhydrogenase in der Leber von Gesunden und Phenylketonurikern

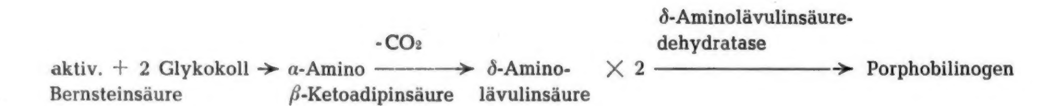
Kranke	Enzymeinheiten
Gesunde	23
	27
	20
Phenylketonurie	0
	0

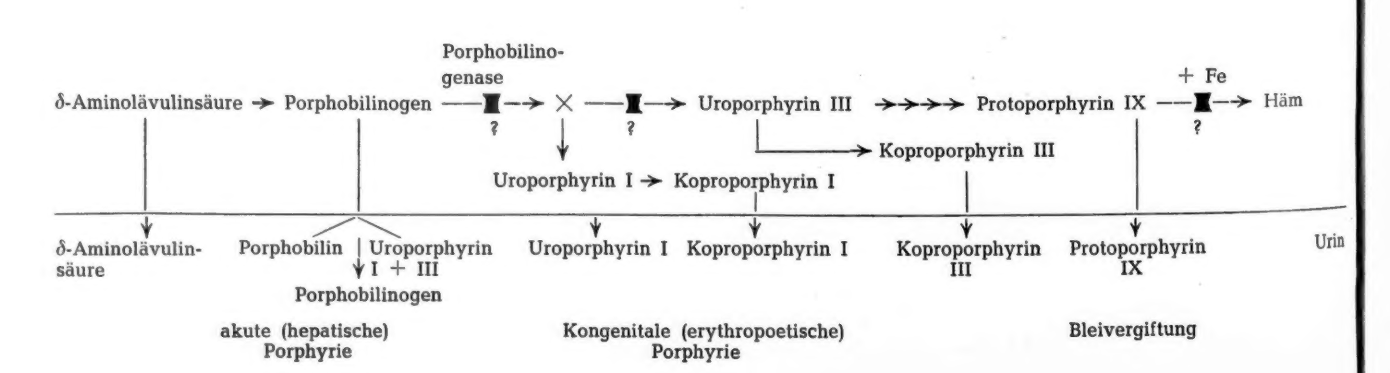
(nach *Jervis*)

Tab. 3

	Plasma Bilirubin	Plasma Bilirubin-glukuronid	Urin Bilirubin-glukuronid
Leberzirrhose	+	++	++
Akuter Gallengangsverschluß	+	++	+++
Hämolytischer Ikterus	+	(+)	—
Ikterus der Neugeborenen	++	—	—
Hämolytischer Ikterus der Neugeborenen	+++	—	—
Hämolytischer Ikterus der Neugeborenen bei Blutgruppenunverträglichkeit und Kernikterus	+++	++	+
Kongenitale Hyperbilirubinämie *(Gilbert)*	++	—	—
Kongenitaler Kernikterus nichthämolytisch *(Crigler u. Najjar)*	+++	—	—
Kongenitale Hyperbilirubinämie der Ratte	++	—	—
Chronischer idiopathischer Ikterus	++	+	+

(nach *B. Billig*)





Unter den **familiären Hyperbilirubinämien** ist ein Mangel an Glukuronyltransferase für die *Gilbert*sche Krankheit, die konstitutionelle Hyperbilirubinämie, nachgewiesen. — Bei der Ratte findet sich der gleiche Enzymdefekt als kongenitale Hyperbilirubinämie. Lebermikrosomen solcher Menschen und Ratten können trotz Anwesenheit von UDP-Galaktose indirektes Bilirubin nicht in direktes umwandeln.

Eine schwerere Form einer **kongenitalen Hyperbilirubinämie** wurde von *Crigler* und *Najjar* 1952 beschrieben. Da das indirekte Bilirubin wie beim Kernikterus der Blutgruppenunverträglichkeit mit Hämolyse durch Hemmung der oxydativen Phosphorylierung toxisch wirkt, kommt es zu zerebralen Störungen. Wahrscheinlich liegt auch hier ein angeborener Glukuronyltransferasemangel zugrunde, denn die Koppelung von Menthol, Salizylsäure und Hydrocortison an Glukuronsäure ist herabgesetzt.

Es ist möglich, daß sich hinter dem chronischen idiopathischen Ikterus eine sogenannte „Shunt-Hyperbilirubinämie" verbirgt, bei der Porphyrin gleich in Bilirubin übergeführt wird. — Auch bei der posthepatitischen Hyperbilirubinämie wird eine Störung der Glukuronsäurekoppelung vermißt. Im Gegenteil fanden *Schmidt, Schmidt* u. *Wildhirt* alle Hauptkettenenzyme erhöht.

6. Der Porphyrinstoffwechsel ist noch nicht so gut erforscht sowohl hinsichtlich der Zwischenprodukte beim Aufbau des Häms wie der dabei beteiligten Enzyme, daß man die Enzymdefekte bei den angeborenen Porphyrinurien genau lokalisieren könnte (16). Das Porphobilinogen, Ausgangspunkt der Porphyrinsynthesen, wird aus aktivierter Bernsteinsäure und Glykokoll gebildet.

Es entsteht α-Amino-β-Ketoadipinsäure und aus dieser durch Dekarboxylierung δ-Aminolävulinsäure. Deren Kondensationsprodukt ist das Porphobilinogen.

Bei der **Porphyria erythropoetica,** früher auch kongenitale Porphyrie genannt, werden im Urin Uroporphyrin-I und sein wahrscheinliches Stoffwechselprodukt Koproporphyrin-I ausgeschieden. Es handelt sich offenbar um einen Enzymdefekt, der in einem Teil der Erythrozyten lokalisiert ist, denn diese Erythrozyten fluoreszieren im ultravioletten Licht, sie haben eine verkürzte Lebensdauer. Wahrscheinlich handelt es sich um eine verminderte Verwertung des Uroporphyrins-III auf den normalen Stoffwechselwegen. Da Uroporphyrin-I auch normalerweise in geringen Mengen gebildet werden kann, scheint eine Störung des Gleichgewichtes Uroporphyrin-III zu Uroporphyrin-I vorzuliegen. Falls dieses Gleichgewicht durch eine Isomerase in einer einfachen Reaktion aufrechterhalten wird, könnte der Defekt bei dieser Isomerase gesucht werden. — Bei der **Porphyria hepatica,** auch akute intermittierende Porphyrie genannt, wird Porphobilinogen und δ-Aminolävulinsäure in großen Mengen im Urin ausgeschieden. Dieser ergibt mit dem *Ehrlich*schen Aldehydreagenz deswegen eine starke Rotfärbung. Der Enzymengpass dürfte also zwischen dem Porphobilinogen und dem Uroporphyrin-III liegen. Da die Hämoglobinsynthese jedoch in Ordnung ist, kann ein vollkommener Enzymmangel nicht angenommen werden. Vorläufig kann man also von einem Porphobilinogenasemangel als Ursache der Krankheit sprechen.

Bei der **Bleivergiftung** werden die physiologischen Uroporphyrin- und Koproporphyrin-III sowie das Protoporphyrin-IX, die unmittelbare eisenlose Vorstufe des Häms, vermehrt im Urin ausgeschieden. Die durch das Blei bewirkte Enzymblockade scheint also beim Einbau des Eisens in das Protoporphyrin-IX zu liegen.

An dieser Stelle darf auch ein angeborener Enzymdefekt vermutet werden bei jener Krankheit, bei der Eisen nicht in genügendem Ausmaß eingebaut werden kann; es entsteht die **Anaemia sideroachrestica hereditaria** *(Heilmeyer).*

Im Serum gibt es einen angeborenen Mangel an alkalischen Phosphatasen, die **Hypophosphatasurie.** Bei der Bedeutung des Enzyms für den Knochenstoffwechsel ist es nicht überraschend, daß rachitisähnliche Störungen des Knochenstoffwechsels das klinische Bild bestimmen.

(Schluß folgt in Nr. 19)

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. F. Hartmann, Med. Univ.-Poliklinik, Marburg/Lahn.

DK 616 - 008.831

Aus der I. Med. Univ.-Klinik Frankfurt a. M. (Direktor: Prof. Dr. med. *F. Hoff*)

Nierenfunktion und Elektrolytstoffwechsel

Klinische Beobachtungen über Störungen ihrer Wechselwirkungen

von R. HEINTZ und E. F. PFEIFFER

Zusammenfassung: Die vielfältigen, normalen Wechselwirkungen zwischen Nierenfunktion und Blutelektrolyten bieten zahlreiche Ansatzpunkte für Störungen, die primär sowohl von der Niere als auch vom Elektrolytstoffwechsel ausgehen können. Im Anschluß an vier typische klinische Beobachtungen werden die im Erwachsenenalter häufigsten Störungen diskutiert:

Am Beispiel eines Patienten mit Hypochlorämie, Hyponatriämie und Exsikkose nach starken Schweißverlusten wird die „hypochlorämische Urämie" als eine meistens extrarenal, weniger häufig auch renal bedingte Azotämie dargestellt. — In einem zweiten Falle wurde eine seltene hyperkaliämische Lähmung bei chronischer Niereninsuffizienz mit normaler bzw. erhöhter Harnmenge beobachtet, während eine Hyperkaliämie im allgemeinen nur infolge einer hochgradigen Oligurie oder Anurie vorkommt. Daneben fand sich bei dem gleichen Patienten eine sog. Salzverlust-Niere. Schließlich wird einer Beobachtung von primärem Hyperparathyreoidismus mit sekundärer Niereninsuffizienz und Kaliumverlust-Niere das voll ausgeprägte Bild eines sekundären, renal bedingten Hyperparathyreoidismus mit Ostitis fibrosa generalisata cystica gegenübergestellt. — Die Störungen des Funktionskreises Niere—Elektrolytstoffwechsel sind nicht selten. Aus Anamnese, klinischer Symptomatologie und Elektrokardiogramm können sich wichtige diagnostische Hinweise auf bestimmte pathologische Änderungen des normalen Wechselspiels zwischen Nierenfunktion und Mineralhaushalt ergeben. In vielen Fällen ist jedoch zur Erkennung von Einzelheiten und zur Aufklärung der pathogenetischen Zusammenhänge die Elektrolytbestimmung im Serum und im Harn unentbehrlich.

Summary: The manifold normal reciprocal effects between renal function and blood electrolytes present numerous points of departure for disorders which may originate initially from the kidneys as well as from electrolyte metabolism. Following four typical clinical observations, the disorders most frequent in adults are discussed:

Based on the example of a patient suffering from hypochloraemia, hyponatremia and exsiccosis after heavy perspiration losses, "hypochloremic uremia" is presented as a mostly extrarenal, less frequently also renally caused azotemia.—In a second case, a rare hyperkalemic paralysis with chronic renal insufficiency and with a normal or increased urine quantity, was observed whereas hyperkalemia generally occurs only as a consequence of a severe oliguria or anuria. A so-called salt-loss kidney was also found in the same patient. Finally, the observation of primary hyperparathyroidism with secondary renal insufficiency and potassium-secreting kidney is contrasted with the distinctly marked picture of a secondary renally-caused hyperparathyroidism with ostitis fibrosa generalisata cystica. — Disorders of the functional cycle kidney-electrolyte metabolism are not rare. Important diagnostic indications for certain pathological changes of the normal fluctuation between renal function and mineral household can be obtained from anamnesis, clinical symptomatology and electrocardiogram. In many cases, however, the electrolyte determination in the serum and in the urine is indispensable for recognising details and for clarifying pathogenetic connections.

Résumé: Les multiples corrélations normales entre le fonctionnement rénal et les électrolytes du sang offrent de nombreux points d'attaque pour des troubles qui, primitivement, peuvent émaner des reins aussi bien que du métabolisme électrolytique. Consécutivement à quatre observations cliniques typiques, les auteurs discutent les troubles les plus fréquents à l'âge adulte.

A la lumière d'un malade présentant de l'hypochlorémie, de l'hyponatrémie et de l'exsiccose après de fortes pertes sudorales, les auteurs interprètent l'« urémie hypochlorémique » comme une azotémie d'origine généralement extra-rénale, moins fréquemment aussi d'origine rénale. — Dans un deuxième cas, ils ont observé une rare paralysie hyperkaliémique dans une insuffisance rénale chronique avec quantité d'urine soit normale, soit excessive, alors qu'une hyperkaliémie ne se rencontre généralement que par suite d'une oligurie ou anurie très prononcée. Parallèlement, ils notèrent chez le même malade un rein dit déchloruré. Pour terminer, les auteurs opposent à l'observation d'une hyperparathyroïdie primitive, accompagnée d'une insuffisance rénale secondaire et d'un rein hypokaliémique, le tableau impressionnant d'une hyperparathyroïdie secondaire d'origine rénale, accompagnée d'une ostéite fibreuse généralisée kystique. — Les perturbations du circuit fonctionnel du métabolisme rein-électrolyte ne sont pas rares. L'anamnèse, la symptomatologie clinique et l'électrocardiogramme sont en mesure de fournir des indications diagnostiques importantes portant sur certaines modifications pathologiques de la corrélation normale entre fonctionnement rénal et bilan minéral. Toutefois, dans de nombreux cas, la reconnaissance de détails et l'éclaircissement des rapports pathogéniques rend indispensable la détermination des électrolytes dans le sérum et l'urine.

Die Vielfalt der physiologischen Wechselwirkungen zwischen Nierenfunktion und Elektrolytstoffwechsel bringt es mit sich, daß Art und Ausmaß der Störungen dieses Wechselspiels im einzelnen Krankheitsfalle manchmal schwierig zu übersehen sind. Darüber hinaus sind damit häufig Veränderungen im Wasser- und Säurenbasenhaushalt untrennbar verbunden.

Zwei Wirkungsrichtungen in den Beziehungen zwischen Nieren und Elektrolythaushalt sind zu unterscheiden: Einmal können pathologische Änderungen des Elektrolytstoffwechsels zu funktionellen und auch morphologischen Schädigungen der Nieren führen. Umgekehrt finden sich bei Nierenkrankheiten mit Nierenfunktionsstörungen nicht selten schwere, manchmal lebensbedrohliche Entgleisungen im Mineralhaushalt. — An Hand von vier extremen, aber typischen Beispielen sollen diese Zusammenhänge hier diskutiert werden.

Aus der Gruppe „primäre Elektrolytstörungen mit sekundärer Nierenschädigung" ist am längsten die sog. **hypochlorämische Urämie** bekannt (*Brown* u.

Mitarb., F. Hoff, Porges u. a.). Hierbei führen Natrium-, Chlor- und Wasserverluste zur Azotämie und Niereninsuffizienz. Als häufige Ursachen kommen in Betracht Erbrechen, Durchfälle, Coma diabeticum, Ileus, Peritonitis, Magensaftentzug durch Magenspülung, *Addison*-Krise u. a. — Der nachstehende Fall ist in seiner Entstehung etwas ungewöhnlich und führt mit seinem Verlauf die bei der „hypochlorämischen Urämie" vorliegenden Störungen deutlich vor Augen.

Fall 1: *Walter H.*, 38 J. In der Familie keine auffallende Krankheitsbelastung. Pat. hatte als Kind Masern und mit 26 J. Lungenentzündung.

Jetzige Krankheit: In den Tagen vor der Aufnahme hatte er während einer 14tägigen Hitzeperiode im Sommer 1957 „maßlos geschwitzt". Er hatte auffallend starke Schweißanfälle, bei denen der Körper innerhalb von wenigen Sekunden in Schweiß gebadet war. Die lange dunkle Anzughose, die er trug, sei stark von Schweiß durchtränkt worden und habe an ihrer Oberfläche einen dünnen weißlichen Salzschimmer gehabt. Sie roch stark nach Schweiß. Es sei ihm aufgefallen, daß sein Hund immer wieder an der schweißsalzigen Hose geleckt habe. Er habe tgl. etwa 3—4 l getrunken, keine Mineralwässer, sondern Coca-Cola, Sinalco und Canada-Dry (also zum Teil Fruchtsaftgetränke ohne Salz). Während der Hitzeperiode habe er wenig gegessen, nur viel Obst, Salat und Eis zu sich genommen.

Am Tage vor der Aufnahme habe er nachmittags ein Spannungsgefühl in der Muskulatur, zunächst in den Beinen, später am ganzen Körper verspürt. Nach einigen Stunden traten bei plötzlichen Bewegungen, die mit stärkerer Anspannung der Muskeln verbunden waren, Versteifungen und Krämpfe der angespannten Muskeln auf, die sich langsam nach einigen Minuten wieder lösten. Einige Stunden nach dem ersten Muskelkrampf sei es zu einem allgemeinen Krampfanfall der gesamten Muskulatur gekommen und er habe für einige Minuten vollkommen steif gelegen. Alle Muskeln seien angespannt und hart gewesen. Die Verkrampfung löste sich langsam im Verlauf von einigen Minuten. — Die Harnmenge sei in den letzten zwei Tagen auffallend gering gewesen.

Befund: Körpergewicht 69,6 kg bei 1,68 m Größe. Bei der Aufnahme traten spontane Muskelkrämpfe nicht mehr auf. Sie konnten jedoch durch Willkürbewegungen leicht ausgelöst werden. Als Zeichen einer Exsikkose blieben abgehobene Hautfalten mehrere Sekunden lang bestehen. An der Oberarmmuskulatur war ein idiomuskulärer Wulst auszulösen. Bei der klinischen Untersuchung war an den inneren Organen kein krankhafter Befund zu erheben. Neurologisch fanden sich lebhafte, seitengleiche Sehnenreflexe ohne spastische Zeichen. Path. Reflexe waren nicht auszulösen. *Chvostek* und *Trousseau* negativ. RR. 135/105.

Laborbefunde: 106% Hämoglobin, 5,24 Mill. Ery., 16 200 Leuko. Hämatokrit 51%. Differentialblutbild normal, insbesondere keine Linksverschiebung. — BSR 7/17. — Serum-Elektrolyte: Natrium 291 mg% (leicht erniedrigt), Kalium 16,9 mg% (normal), Kalzium 11,1 mg% (normal), Chlor 266 mg% (stark erniedrigt; normal 350—370 mg%). Rest-N 108,6 mg%, Indikan (+), Xanthoprotein 40. — Im Ekg war ein deutliches *Hegglin*sches Syndrom nachweisbar. — Harn: Menge 200 ccm in den ersten 24 Std., spezifisches Gewicht 1030. Proteinurie von 0,5‰ *Esbach*. Im Sediment ganz vereinzelt Ery. und Leuko.; massenhaft hyaline Zylinder. Argentometrisch kein Chlor nachweisbar.

Nach Anamnese, klinischem Befund und Laborergebnissen war die Diagnose „hypochlorämische Urämie" ohne Schwierigkeiten zu stellen. Das profuse Schwitzen hatte zur Chlor-, Natrium- und Wasserverarmung des Organismus geführt. Die Natrium- und Chlorkonzentration des Schweißes beträgt im Mittel 130 bzw. 160 mg%. Somit ist das Auftreten einer Hypochlorämie und Hyponatriämie verständlich, wenn täglich mehrere Liter Schweiß ohne entsprechende Kochsalzzufuhr ausgeschwitzt werden.

Die in Form von Säften und ähnlichem ohne Kochsalz zugeführte Flüssigkeit konnte bei unserem Pat. die Exsikkose nicht verhindern, da ohne osmotisch wirksame Substanz (Na und Cl) aufgenommenes Wasser sofort wieder über die Nieren und (wie wahrscheinlich in diesem Falle vorwiegend) über die Schweißdrüsen ausgeschieden wird.

Als Zeichen der Exsikkose fand sich eine deutliche Bluteindickung mit erhöhten Hämoglobin-, Ery.-, Leuko.- und Hämatokritwerten. Das *Hegglin*sche Syndrom im Ekg war als Ausdruck der Störung des Ionenmilieus anzusehen, ohne daß es allerdings für eine bestimmte Ionenveränderung spezifisch ist.

Der Pat. erhielt in den ersten Tagen tgl. 4 g NaCl i.v. und 10 g Kochsalz per os. Flüssigkeitszufuhr um 2000 bis 2500 ccm tgl. Daraufhin waren bereits nach einem Tag keine Muskelkrämpfe mehr auszulösen. — Nach vier Tagen betrug der Rest-N noch 73 mg%, das Blutbild hatte sich der Norm genähert mit 99% Hämoglobin, 5,0 Mill. Ery. und 10 300 Leuko. Chlor im Serum mit 280 mg% immer noch stark erniedrigt. Die tgl. Harnmenge stieg auf 1500 bis 2000 ccm an. — Weitere fünf Tage später bei Fortsetzung der Therapie betrug der Rest-N 25,6 mg%, das Chlor im Serum war mit 356 mg% normal, ebenso das Natrium mit 311, das Kalium mit 16,8 und das Kalzium mit 10,7 mg%. Im Harn war jetzt wieder Chlor deutlich nachweisbar. Blutbild und Hämatokrit hatten sich normalisiert; das Körpergewicht war als Ausdruck der aufgefüllten Körperflüssigkeit auf 73,7 kg angestiegen. Im Ekg kein *Hegglin*sches Syndrom mehr nachweisbar. Die Konzentrationsfähigkeit der Nieren war normal bis 1029. Allerdings war sie niemals eingeschränkt, wie das spezifische Gewicht von 1030 am Aufnahmetag (bei einem Rest-N von über 100 mg%!) zeigte. Der Pat. wurde nach insgesamt 10 Tagen ohne krankhaften Befund entlassen.

Für die **Pathogenese** der hypochlorämischen Urämie („l'azotémie par manque de sel", *Blum*) sind zwei verschieden wirkende Faktoren von Bedeutung: Einmal ist es die schon immer aus klinischen Beobachtungen vermutete Bedeutung des Chlors für die Nierenfunktion sensu strictiori. Die normale Funktion der Nierenzelle ist anscheinend nur gewahrt, wenn die Konzentration bestimmter Ionen des Blutes innerhalb eines physiologischen Streubereiches bleibt. Das gilt für das Chlor wie für das Kalium und Kalzium. Eine schwere, anhaltende Hypochlorämie kann die Nierentubuli bis zur nekrotisierenden Nephrose schädigen und zur Oligurie oder Anurie mit schwerer Niereninsuffizienz führen *(Brown u. Mitarb., Rohland).*

Eine zweite, extrarenale Komponente für das Auftreten der Azotämie ist die mit der Hypochlorämie fast immer verbundene Exsikkose. Sie wird nur bei Störungen der renalen Wasserausscheidung vermißt. Eine Exsikkose allein ohne Hypochlorämie kann auch bei normal funktionsfähigen Nieren zu einer Erschwerung der Harnstoffeliminierung mit Azotämie führen, wie wir früher gezeigt haben (Abb. 1, *Heintz* und *Ruppert*). Die unter solchen Umständen infolge der Austrocknung herabgesetzte Harnmenge genügt nicht, den normal oder erhöht anfallenden Harnstoff auszuscheiden. Unsere Untersuchungen wurden inzwischen von *Sarre* bestätigt.

Demnach führt die Austrocknung in der Anfangsphase einer sog. hypochlorämischen Urämie zu einer Oligurie mit hohem spezifischem Gewicht (über 1020), und als Folge eines für die Harnstoffausscheidung zu geringen Flüssigkeitsangebotes an die Nieren kommt es zur extrarenalen Azotämie. Erst bei Weiterbestehen des hypochlorämischen Zustandes tritt dann eine Nierenfunktionsschädigung im eigentlichen Sinne mit „renal bedingter" Oligurie, niedrigem spezifischem Gewicht des Harns (unter 1017) und Niereninsuffizienz auf. Es liegt dann eine akute Nephrose vor (Synon.: akute Niereninsuffizienz, akute tubuläre Nekrose, akute tubuläre Insuffizienz, akute Anurie u. a. m., Lit. s. *Heintz* 1958, *Heintz, Losse* und *Barth, Losse* und *Mohr*).

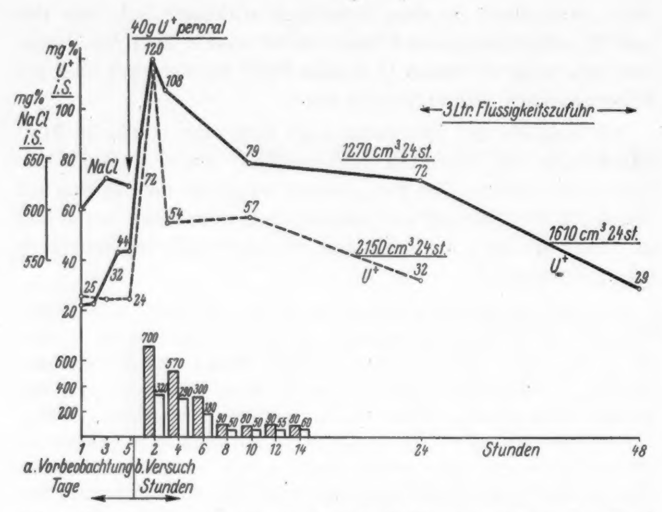


Abb. 1: Untersuchungen beim Menschen über die Beziehung zwischen normaler Hydration bzw. Exsikkose und Harnstoff (U+)-Konzentration im Serum. a: U+ im Serum bei normaler Hydration (— — —) und bei zunehmender Exsikkose und Hyperelektrolytämie (———) im Verlauf von 5 Tagen. b: U+ im Serum nach einer Harnstoffbelastung bei normaler Hydration (— — —) und bei Exsikkose (———).
Säulen: 2stündliche Harnausscheidung nach Harnstoffbelastung (Werte in cm³).
▨ bei normaler Hydration; □ bei Exsikkose.
(Nach *Heintz* u. *Ruppert*.)

Die Therapie der „hypochlorämischen Urämie" ist besonders im Stadium der extrarenalen Azotämie einfach und häufig geradezu schlagartig wirksam: Es genügt oft schon eine einzige i.v. Injektion von 20—40 ccm 10%iger NaCl-Lösung, um einen Teil der Symptome, z. B. die Crampi und das Erbrechen, zum Verschwinden zu bringen. Die alleinige NaCl-Zufuhr ohne Flüssigkeit beseitigt allerdings die Azotämie nicht. Der Organismus benötigt ausreichende Flüssigkeitsmengen, um das verminderte Körperwasser wieder aufzufüllen und um gleichzeitig große Harnmengen für die Harnstoffeliminierung produzieren zu können. Außerdem besteht oft eine Hypokaliämie durch extrarenale Kaliumverluste, so daß neben Natrium und Chlor auch Kalium zugeführt werden muß.

Handelte es sich bei dem vorstehend beschriebenen Pat. um eine Hypochlorämie mit Exsikkose und sekundärer Azotämie durch extrarenale Wasser-, Natrium- und Chlorverluste, so kann man diesem Zustand das Salzmangelsyndrom durch **renale Natrium- und Chlorverluste bei Nierenkrankheiten** gegenüberstellen. Wir haben an Hand von fünf eigenen Beobachtungen ausführlich über derartige „Salzverlust"-Nieren (salt losing nephritis) berichtet (*Heintz* und *Schneider*). Bei unserer nachstehenden Beobachtung handelte es sich ebenfalls um das Bild einer Salzverlust-Niere, dem aber darüber hinaus noch ein seltenes **Hyperkaliämie-Syndrom** aufgepfropft war.

Fall 2: *Karlheinz F.*, 32 J. In der Familie keine auffälligen Krankheitsbelastungen. Als Kleinkind Masern, Keuchhusten und Mumps. Mit 10 J. Diphtherie. Mit 12 J. Tonsillektomie wegen chronischer Tonsillitis. — Mit 13 J. nach einem Fall beim Spielen Schmerzen in beiden Nierengegenden verspürt. Drei Stunden danach war ein blutiger Urin aufgetreten. Das Bluthamen hielt drei Tage an. Einige Monate später wurde eine doppelseitige Wassersackniere festgestellt. Die Nierenbecken wurden beiderseits operativ verkleinert. Anschließend sei eine Entzündung in beiden Nierenbecken aufgetreten. Mit 17 J. wieder Bluthamn. Ein Jahr später wurde erneut bds. eine Wassersackniere festgestellt, außerdem fand sich im linken Nierenbecken ein etwa kleinapfelgroßer Nierenbeckenstein. Vor 4 J. wurde in unserer Klinik die Diagnose einer doppelseitigen Wassersackniere mit über faustgroßem Nierenbeckenstein links bestätigt. Eine Bact. proteus-Infektion der Harnwege wurde festgestellt. Außerdem bestand eine Polyurie mit Isosthenurie und leichter Niereninsuffizienz (Rest-N 43 mg%, Natrium im Serum 328, Kalium 18,8, Kalzium 10,1, Cl 370 mg%). — In den letzten Jahren vor der Aufnahme relatives Wohlbefinden. Trink- und Harnmenge etwa 5—6 l pro Tag. Ab und zu linksseitige Nierenschmerzen. Ungefähr 14 Tage vor der Aufnahme Erkältung mit Husten und Schnupfen. Seitdem hat sich das Allgemeinbefinden rasch verschlechtert. Fast nichts mehr gegessen und weniger als üblich getrunken. Abnahme der Urinmenge. Mäßige Schmerzen im linken Unterbauch. Einen Tag vor der Einweisung Muskelschwäche in den Beinen, die sich bis zur Bewegungsunfähigkeit gesteigert hatten.

Bei der Aufnahme deutlicher Foetor uraemicus, Haut fahlblaß. Leichte Benommenheit. Keine Ödeme. Zunge und Mundschleimhaut trocken, borkiger Zungenbelag. Verminderter Hautturgor, die abgehobenen Hautfalten bleiben sekundenlang bestehen. Idiomuskulärer Wulst am Oberarm auslösbar. Atmung unauffällig.

Die klinische Untersuchung ergab am Kopf, Hals, Thorax, an den Lungen und am Herz keine Besonderheiten. Blutdruck 105/90 mm Hg. Im Abdomen ließ sich im linken Ober- und Mittelbauch eine gut faustgroße Resistenz in der Tiefe tasten. Die Resistenz zeigte Ballotement. Die Extremitäten waren trocken und kalt, gering livide verfärbt. Schlaffe P a r e s e der Schulter- und Oberarmmuskulatur, geringere Muskelparesen an beiden Unterarmen und Händen. Schlaffe, vollkommene P a r e s e der Becken-, Ober- und Unterschenkelmuskulatur, somit eine nahezu vollständige s c h l a f f e T e t r a p l e g i e. Trizeps-, Bizeps-, Patellarsehnen- und Achillessehnenreflexe beiderseits nicht auslösbar. Keine Pyramidenbahnzeichen. Keine pathologischen Reflexe. Geringe H y p e r ä s t h e s i e der gesamten Haut, sonst keine Sensibilitätsstörungen.

Blutuntersuchungen: 88% Hämoglobin, 4,5 Mill. Ery., 9600 Leuko., normales Differentialblutbild. BSR. 70/102. Rest-N 224 mg%, Xanthoprotein 65, Indikan +, Natrium 278 mg% (normal 310—330), Chlor 284 mg% (normal 350—370), Kalium 37,2 mg% (extrem erhöht, normal 14,0—21,0), Kalzium 9,5 mg% (normal), anorganischer Phosphor 9,3 mg% (erhöht).

Im Ekg deutliche Zeichen einer Hyperkaliämie: Hohe, spitze, zeltförmig-symmetrische T-Zacken mit schmaler Basis, besonders in den Brustwandableitungen, QRS-Verbreiterung (Abb. 2).

Harnbefunde: Harnmenge am 1. Tag 1300 ccm, Proteinurie von 3‰ Esbach, im Sediment reichlich Erythrozyten und massenhaft

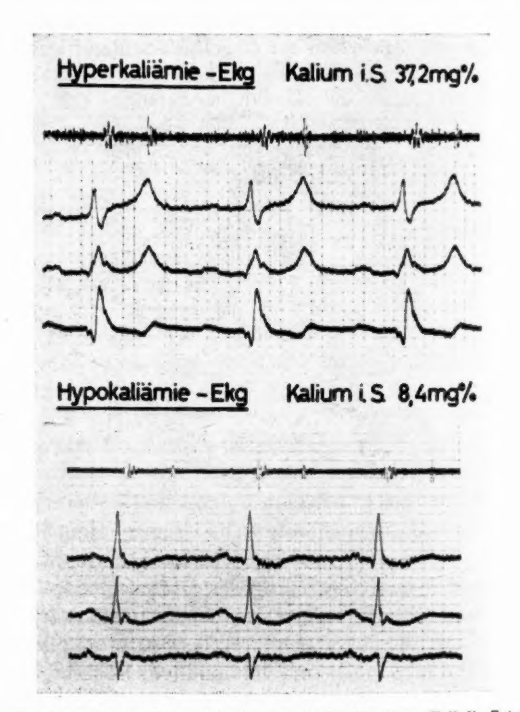


Abb. 2: Ekg bei Hyperkaliämie (Fall 2) und bei Hypokaliämie (Fall 3). Extremitätenableitungen und Herztonschreibung. Hyperkaliämie-Ekg: Hohe, spitze, zeltförmige T-Wellen und QRS-Verbreiterung. Deutliches *Hegglin*'sches Syndrom (Beginn des 2. Tones vor T-Ende). Hypokaliämie-Ekg: Flache, breite T-Wellen (möglicherweise TU-Verschmelzungswellen), verlängerte QT-Zeit, ST-Senkung.

Tab. 1. **Fall 2:** *Karlheinz F.* Hyperkaliämie und Salzverlust-Niere bei chronischer Niereninsuffizienz. Serumelektrolyte in mg%, Harnelektrolyte in g/24 Stunden.

Behandlungstag	Rest-N mg%	K+ i. S. mg%	Na+ i. S. mg%	Cl⁻ i. S. mg%	Harnmenge 24 Std./ spez. Gew.	K+ i. Harn g	Na+ i. Harn g	Cl⁻ i. Harn g	NaCl-Zufuhr g
Normal	15—40	14—21	310—330	350—370	800—1500	1. 4—3. 6	zufuhrabhängig		—
1.	224	37.2	278	284	1300/13	0.36	4.2	6.8	21.5
2.	—	36.0	285	308	4000/10	—	6.8	6.7	10.5
3.	210	29.4	275	326	4300/10	—	9.3	8 5	12.0
4.	—	29.7	280	320	4400/10	0.42	6.9	6.1	16.0
5.	225	29.8	283	288	3500/11	0.40	7.1	6.3	12.0

Leukozyten, keine Zylinder. Harnkultur: Bacterium proteus. Chlor im Harn am 1. Tag 6,8 g, Natrium 4,2 g. Kaliumausscheidung mit 0,42 g stark herabgesetzt. Spezifisches Gewicht des Harns 1010.

Diagnose: Chronische Niereninsuffizienz bei doppelseitiger, infizierter Hydronephrose und Nierenbeckenausgußstein links mit erheblichen Störungen im Elektrolythaushalt, Salzverlust-Niere, Hyperkaliämie mit hyperkaliämischen Lähmungen.

Die Salzverlust-Niere war eindeutig an der Diskrepanz zwischen den niedrigen Natrium- und Chlorkonzentrationen im Serum bei relativ hoher Natrium- und Chlorausscheidung im Harn zu erkennen. Hierin besteht ein diagnostisch wichtiger Unterschied gegenüber der extrarenal ausgelösten hyperchlorämischen Urämie, bei welcher die Natrium- und Chlorkonzentration im Harn stark vermindert ist. Bei der Salzverlust-Niere kommt es zur Hyponatriämie und Hypochlorämie, weil der tubuläre Rückresorptionsmechanismus für diese Ionen geschädigt ist.

Zusätzlich zeigte sich in unserem Fall 2 nun noch eine Hyperkaliämie, wie sie vorwiegend bei akuter, aber auch bei chronischer Niereninsuffizienz vorkommen kann. Allerdings sind hyperkaliämische Lähmungen selten. Das Außergewöhnliche bei unserem Patienten war das Auftreten einer hochgradigen Hyperkaliämie (bis 37,2 mg%), obwohl keine Oligurie bzw. Anurie, sondern eine Norm- und Polyurie bestand. In der Regel sieht man Hyperkaliämien solchen Ausmaßes bei Niereninsuffizienz nur infolge hochgradiger Verminderung der Harnausscheidung (*Merrill u. Mitarb.*, *Bull u. Mitarb.*, *Losse und Portheine*, *Sandkühler*). Man muß daher annehmen, daß im vorliegenden Fall der renale kaliumausscheidende Mechanismus stark beeinträchtigt war. Auch die geringe Kalium-Tagesausscheidung im Harn spricht dafür (Tab. 1).

Kammerflattern und -flimmern, diastolischer Herzstillstand und Lähmung der Atmungsmuskulatur können die akut lebensbedrohlichen Folgen einer Hyperkaliämie sein. Physiologische Antagonisten des Kaliums sind das Natrium und das Kalzium. Hyponatriämie und Hypokalzämie verstärken die Hyperkaliämie-Symptome, während sie durch Zufuhr von Natrium und Kalzium abgeschwächt werden.

Unmittelbar nach der Aufnahme wurden unserem Pat. 90 ccm 10%ige NaCl-Lösung relativ rasch intravenös verabreicht. Fast noch unter der Injektion kam es zur Rückbildung der Paresen. Arme und Beine konnten bald wieder bewegt werden. Die Sehnenreflexe waren allerdings auch dann noch nicht auslösbar. Die Weiterbehandlung der Hyperkaliämie und der Urämie erfolgte mit intravenösen Infusionen von NaCl- und Natriumlaktat-Lösungen und einer gemischten Glukose-Insulin-Lösung mit 1 E Insulin/3 g Glukose. (Durch die Glukose-Insulin-Verabreichung wird die Bildung von Glykogen angeregt. Mit dem Glykogen-Aufbau tritt Kalium in die Zelle ein und die Hyperkaliämie vermindert sich.) Bei dem Pat. kam es innerhalb von zwei Tagen zu einem Abfall des Serum-Kalium-Spiegels von 37,2 auf 29,4 mg%. Trotz großer Tagesharnmengen von 4 l war ein weiterer Rückgang des Serumkaliums nicht zu erreichen. Auch das Salzverlust-Syndrom war durch hochdosierte Kochsalztherapie nur kurzzeitig zu bessern (Tab. 1). Nach 4tägigem Klinikaufenthalt kam es zu einem urämischen Präkoma, und schließlich nach weiteren zwei Tagen zu einem plötzlichen Herzstillstand, der wahrscheinlich Folge einer Kaliumintoxikation war. (Sektion wurde verweigert.)

Wenn auch meistens bei akuter und chronischer Niereninsuffizienz normale oder erhöhte Kaliumwerte im Serum bestehen, so gibt es doch auch einzelne Fälle von Niereninsuffizienz mit Hypokaliämie. Besonders bei Patienten mit urämischem Erbrechen oder urämischen Durchfällen sind Hypokaliämien zu beobachten (*Schoch*). Außerdem kann es aber bei Polyurie zu einer echten, renal bedingten Hypokaliämie kommen, weil die Niere im allgemeinen nicht fähig ist, bei exogenem oder endogenem Kaliummangel die Kaliumkonzentration im Harn entsprechend der verminderten Zufuhr oder den extrarenalen Verlusten zu drosseln.

Ein ausgeprägtes Kaliummangel-Syndrom mit paroxysmalen Lähmungen ist bei Nierenkranken jedoch äußerst selten. Auch im folgenden Fall war zwar zeitweise eine erhebliche renal bedingte Hypokaliämie vorhanden, vorherrschend waren jedoch andere Erscheinungen des gestörten Funktionskreises Niere-Mineralhaushalt.

Fall 3: *Auguste M.*, 55 J. Anamnestisch kein Hinweis auf eine besondere familiäre Krankheitsbelastung. Sie habe keine Kinderkrankheiten gehabt. — Vor 20 Jahren hatte sie zum ersten Mal Nierenkoliken rechts. Damals sei ein kleiner Stein in der rechten Niere festgestellt worden. Nach dieser ersten Nierenkolik hatte sie wiederholt anfallsartige Schmerzen in beiden Nierengegenden. Einen Steinabgang habe sie niemals bemerkt. 1958 war einmal ein Bluthарn aufgetreten. Sie habe in den letzten Monaten stark an Gewicht abgenommen. Appetitlosigkeit und starker Durst. Seit ungefähr drei Monaten starke Schmerzen beim Sitzen, Gehen und Stehen im Rücken, in den Hüften und den Oberschenkeln. Sie müsse dauernd im Bett liegen, weil sie zu müde sei. Die Harnmenge sei in den letzten Wochen sehr groß gewesen. In letzter Zeit leide sie an Stuhlverstopfung.

Bei der Aufnahme fand sich ein stark reduzierter Allgemein- und Ernährungszustand. Blasse, schmutzige Hautfarbe. Geringer urämischer Foetor ex ore. Nahezu das gesamte Skelettsystem druckschmerzhaft, deutlicher Kompressionsschmerz am Thorax und am Becken. Bei der klinischen Untersuchung fand sich an der Lunge, am Herzen und am Abdomen kein krankhafter Befund. Die Muskelreflexe an den Extremitäten waren seitengleich mäßig stark auslösbar. Keine pathologischen Reflexe. Blutdruck 130/90 mm Hg. Am rechten unteren Schilddrüsenpol war ein runder, gut kirschgroßer, harter Knoten zu tasten.

Laborbefunde: Hämoglobin 74%, Ery 3,7 Mill., Leuko 12,300. 5% Stab., 79% Segment., 3% Eos., 5% Mono., 8% Lymph. Rest-N 91,5 mg%. Harnsäure 7,4 mg% (erhöht), Indikan +, Xanthoprotein 70 (erhöht).

Serumelektrolyte (Normalwerte eingeklammert): Kalzium 15,2 mg% (8,5—10,5), Kalium 10,6 mg% (14,0—21,0), Natrium 284 mg% (310—330), Chlor 350 mg% (350—370), anorganischer Phosphor 4,6 mg% (2,5 bis 4,5). Alkalische Phosphatase 26 Einheiten (erhöht). Alkalireserve 56,0 Vol.%CO_2 (normal).

Harnuntersuchungen: Keine Proteinurie. Im Sediment ganz vereinzelt Ery. und reichlich Leuko.; keine Zylindrurie. Tagesharnmengen bis 3000 ccm. Spez. Gewicht um 1010. Alle Clearance-Werte stark erniedrigt: Inulin-Clearance 17,1 ccm (100—150), PAH-Clearance 170 ccm (475—725). Harnstoff-Clearance (Maximum) 4,6 ccm (60—90). *Sulkowitsch*-Probe +; kulturell im Harn Bact. coli.

Die Röntgenaufnahme der Nieren (Übersichtsaufnahme) ergab beiderseits normal große Nierenschatten mit ganz vereinzelt ins Nierenparenchym projizierten Kalkkrümelschatten, die sich nach vorgelegten früheren Röntgenuntersuchungen mit intravenöser Kontrastfüllung des Nierenbeckens außerhalb der Kelche etwa in die Gegend der Papillenspitze lokalisieren ließen. Röntgen-Diagnose: Nephrokalzinose.

Die bisher genannten wichtigsten Befunde: Schmerzhaftigkeit des Skelettsystems, kirschgroßer Tumor am unteren Pol des rechten Schilddrüsenlappens, Hyperkalzämie bei Normophosphatämie und erhöhte alkalische Phosphatase führten zu der Diagnose eines **primären Hyperparathyreoidismus** infolge eines Nebenschilddrüsenadenoms mit erhöhter Parathormonausschüttung. Wiederholte Bestimmungen des Kalziums und des anorganischen Phosphors im Serum ergaben stets eine Hyperkalzämie (15,2, 16,8, 16,2, 19,8 mg%) und normale bzw. erniedrigte Phosphatwerte (4,6, 2,1, 2,6, 4,6 mg%). — Die elektrische muskuläre Erregbarkeit war stark herabgesetzt: KSZ 3,0 mA, KÖZ über 8,0 mA.

Die von *Bartelheimer* sowie von *Bock* für die klinische Diagnose des Hyperparathyreoidismus hervorgehobenen Schrumpffinger (Akrosteolyse, Pseudotrommelschlegelfinger) bestanden nicht. Auch ergab die eingehende röntgenologische Untersuchung des Skelettsystems keinen typischen Befund für eine Ostitis fibrosa generalisata cystica *Recklinghausen*, sondern zeigte lediglich eine mäßige Demineralisation der Knochen. Die Lamina dura an den Zahnalveolen war röntgenologisch normal.

Die Niereninsuffizienz war als Folge des primären Hyperparathyreoidismus zu erklären. Vor allem durch die Untersuchungen von *Albright u. Mitarb.* wissen wir, daß sich ein primärer Hyperparathyreoidismus klinisch häufiger an den Nieren als an den Knochen manifestiert. Hyperkalzämie und Hyperkalziurie können zur Nephrolithiasis mit sekundärer Pyelonephritis, zur Nephrokalzinose mit reaktiver interstitieller Nephritis oder auch zu einer tubulären Schädigung führen (Kalknephrose, *Uehlinger*). Letztere ruft schwere Funktionsstörungen mit Polyurie, Polydipsie, Konzentrationsschwäche der Nieren und Rest-N-Anstieg wie bei einer akuten Nephrose hervor. Sie ist reversibel, wenn der Nebenschilddrüsentumor entfernt wird, und das Kalzium im Serum zur Norm absinkt (*Heintz* 1956).

Während somit die Niereninsuffizienz als Folge des primären Hyperparathyreoidismus mit Hyperkalzämie anzusehen war, bestand als weitere Elektrolytstörung infolge der Niereninsuffizienz eine deutliche Hypokaliämie. Das Blutkalium war zeitweise bis auf 8,4 mg% abgesunken, d. h. auf die Hälfte des Normalwertes. Es handelte sich um eine echte Kaliumverlust-Niere: niedrige Kaliumwerte im Blut und hohe Kaliumausscheidung im Harn (Abb. 3). Im Ekg waren deutliche hypokaliämische Veränderungen vorhanden (T-Abflachung, ST-Senkung, T-Verbreiterung durch Einbeziehung der U-Welle, Abb. 2). Auch die ausgeprägte muskuläre Schwäche war möglicherweise auf die Hypokaliämie zurückzuführen. Unter einer Kaliumzufuhr, welche die Harnausscheidung an

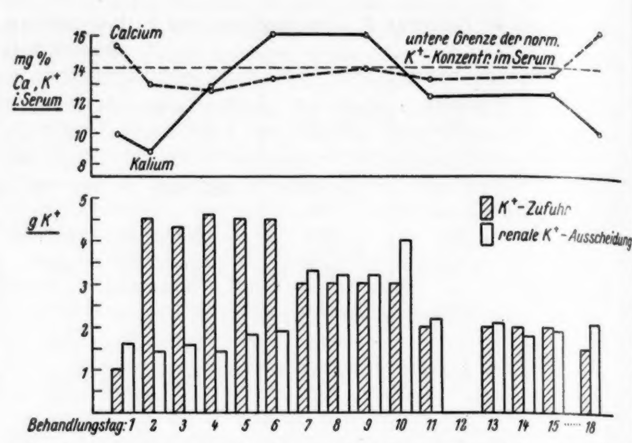


Abb. 3: „Kaliumverlust-Niere" bei primärem Hyperparathyreoidismus mit Hyperkalzämie, Nephrokalzinose und Niereninsuffizienz. Auftreten einer Hypokaliämie trotz normaler Kaliumzufuhr (9.—11. Tag). Relativ hohe renale Kaliumausscheidung im Harn bei Hypokaliämie (1., 2. u. 12.—18. Tag).

Kalium deutlich überstieg, kam es zu einem Anstieg des Blutkaliums und pari passu zur Besserung der Muskelschwäche.

Einige Tage vor der vorgesehenen Exstirpation des auf ein Nebenschilddrüsenadenom verdächtigen Tumors am unteren Pol des rechten Schilddrüsenlappens trat eine interstitielle Pneumonie auf, die auffallend therapieresistent war. Sie wurde auf eine Kalziuminfiltration des Lungenparenchyms mit reaktiver Entzündung zurückgeführt. Bevor die Pat. in einen operationsfähigen Zustand gebracht werden konnte, verstarb sie ganz plötzlich innerhalb von Sekunden ohne Prodromi. Die Kalziumbestimmung kurz vor dem Tode hatte den hohen Wert von 19,8 mg% ergeben, so daß der plötzliche Tod als Folge einer parathyreo-toxischen Krise angesehen wurde **(Kalziumvergiftung).**

Die Sektion bestätigte die Diagnose (Sektionsprotokoll auszugsweise, Senckenbergisches Patholog. Inst. der Univ. Frankfurt a. M.; Kommiss. Dir.: Prof. Dr. *Kahlau**). Es fand sich ein etwa dattelgroßes Epithelkörperchenadenom am unteren rechten Schilddrüsenpol. Geringe Osteoporose beider Femora. Hochgradige Kalkinkrustation der Alveolarwände in beiden Lungen mit einzelnen pneumonischen Herden. Multiple kleine, dyskrasische Kalkablagerungen und multiple kleine Bindegewebsschwielen im gesamten Herzmuskel. Ausgedehnte Kalkablagerungen in beiden Nieren (Nephrokalzinose).

Histologischer Befund (auszugsweise). Niere: Die Rinde ist von gehöriger Breite. Die Glomerula haben einen regelrechten Zellgehalt und füllen die Kapselräume nicht ganz aus. Einzelne Glomerula haben verquollene Schlingen, die sich bei der *von Kossa*-Färbung teils feinkörnig, teils in großen Klumpen braun-schwarz anfärben. Außerdem zeigen einzelne Kapseln eine geringe feinkörnige Kalkeinlagerung. Die Harnkanälchen haben stellenweise ausgedehnte Kalkablagerungen in ihrem Lumen. Andere Harnkanälchen zeigen eine Verkalkung der Membranae propriae, denen das unveränderte Epithel aufsitzt. Häufig zeigen die Hauptstück-Epithelien eine vakuoläre Degeneration. Im Interstitium sieht man stellenweise eine herdförmige lymphozytäre Infiltration. Diagnose: Kalkablagerung in den Harnkanälchen, in den Membranae propriae und in einzelnen Glomerula.

Bei den beschriebenen Gewebsverkalkungen handelt es sich um **„Kalkmetastasen"** im Sinne *Virchows*, wie sie sowohl bei schweren generalisierten als auch umschriebenen Knochenentkalkungen auftreten können. Bereits vor 30 Jahren haben *F. Hoff* und *Homann* im Experiment den pathogenetischen Zusammenhang zwischen Epithelkörperchenüberfunktion, Knochenentkalkung und Verkalkung der Weichteilgewebe nachgewiesen. Sie konnten im Modellversuch eines „Hyperpara-

*) Herrn Prof. Kahlau danken wir für die Überlassung des Sektionsprotokolls.

thyreoidismus" bei Ratten nach Überdosierung von Parathormon eine starke Demineralisation des Skeletts mit Spontanfrakturen und gleichzeitig schwerste Verkalkungen in Nieren, Lungen, Herz, Magen und anderen Organen hervorrufen.

Wenn im vorstehenden Fall die durch einen primären Hyperparathyreoidismus gestörten Wechselwirkungen zwischen „Nebenschilddrüsen-, Ca- und P-Stoffwechsel-Nierenfunktion" eine sekundäre Niereninsuffizienz hervorriefen, so kann eine chronische Niereninsuffizienz einen sekundären Hyperparathyreoidismus zur Folge haben. Die Knochenveränderungen des primären und sekundären Hyperparathyreoidismus lassen sich weder klinisch, noch röntgenologisch, noch histologisch voneinander unterscheiden (*Albright*, 1936). Dieser sekundäre renale Hyperparathyreoidismus führt bei Erwachsenen selten zu klinischen Symptomen. — Über eine voll ausgeprägte renale Ostitis fibrosa generalisata cystica *Recklinghausen* im Erwachsenenalter können wir nachstehend berichten.

Fall 4: *Eva H.* Die Aufnahme (Juli 1958) der 34jährigen Kranken erfolgte wegen Niereninsuffizienz bei Zustand nach Nephrektomie links. 1947 war sie wegen zystitischer Beschwerden sowie rezidivierender linksseitiger Nierenbeckenentzündung stationär behandelt worden. 1948 wurde eine Tbk. der linken Niere festgestellt und die erkrankte Niere entfernt. 1954/55 wegen rechtsseitiger Nierenbeckenentzündung erneut langfristige stationäre Behandlung. Im Harn keine Tuberkelbakterien nachgewiesen. Damals traten Rückenschmerzen auf, die in den folgenden Jahren an Intensität zunahmen. Seit 1956 auch Schmerzen in beiden Oberschenkeln. Mehrfache Kuraufenthalte in verschiedenen Rheuma-Bädern brachten keine Besserung.

Bei der Aufnahme klagte sie vor allem über starke Schmerzen in den Oberschenkeln, im Rücken und im Brustkorbbereich. Beim Gehen würden diese Schmerzen stärker.

Der Allgemein- und Ernährungszustand war schlecht. Fahlgelbe Hautfarbe. Es fand sich eine mäßige Blutdrucksteigerung auf 160/90 mm Hg bei normaler Herzkonfiguration sowie ein starker Kompressionsschmerz im Thorax- und Beckenbereich. Im übrigen fand sich bei der klinischen Untersuchung kein krankhafter Befund. In der linken Lendengegend reizlose Narbe nach Nephrektomie, rechtes Nierenlager nicht klopfempfindlich.

Labor-Untersuchungen: Anämie mit 70% Hgb. und 3,8 Mill. Ery, 8100 Leuko, normales Differentialblutbild. Thrombozyten 220 000, Retikulozyten 10‰. BSR 22/53. Rest-N auf 136 mg%, Xanthoprotein auf 66 erhöht; Indikan ++. Serummineralien: Natrium 305 mg% (leicht erniedrigt), Kalium 15,6 mg% (normal), Cl 360 mg% (normal), Kalzium 9,9 mg% (normal). Bei wiederholten Kontrollen waren die vorgenannten Serumelektrolyte immer normal; dagegen war der anorganische Phosphor im Serum mit 21,0 mg% (normal 2,5—4,5 mg%) sehr stark erhöht. Alkalische Phosphatase im Blut über 100 E (stark erhöht). Urin: Polyurie von 2500—3000 ccm/Tag, spezifisches Gewicht unter 1010, ständig geringe Proteinurie zwischen 0,1 und 1,0‰ *Esbach*. Im Sediment massenhaft Leuko. und reichlich Ery. In der Harnkultur Bact. Proteus und Enterokokken. Tuberkelbakterien weder mikroskopisch noch kulturell, noch im Tierversuch nachzuweisen.

Röntgenuntersuchungen des Skeletts:

Am untersuchten Skelettsystem (Schädel, Thorax, Wirbelsäule, Becken, Oberschenkel) besteht eine generalisierte, schwere Osteoporose. Neben einer erheblichen Demineralisation und einer grobporigen und grobsträhnigen Osteoporose fallen die Zeichen alter Rippenfrakturen an der 6. Rippe rechts und der 5. Rippe links auf sowie ein Zustand nach Fraktur im symphysennahen Abschnitt des Scham- und des Sitzbeines mit deutlicher Dislokalisation der Frakturenden. Vor allem im Bereich des Beckengürtels liegen deutliche zystische Veränderungen vor, wie sie bei der Ostitis fibrosa generalisata cystica *Recklinghausen* gefunden werden (Abb. 4). Röntgenologisch ist der re. Nierenschatten auffallend klein und läßt die sonst übliche kompensatorische Hypertrophie nach Entfernung der gegenseitigen Niere vermissen.

Unter der Diagnose **„sekundärer Hyperparathyreodismus als Folge einer Niereninsuffizienz** bei einseitiger pyelonephritischer Schrumpfniere links und Zustand nach Nephrektomie rechts" erfolgte die Behandlung mit hohen Dosen von Antibiotika gegen den Harnwegsinfekt, großen Trinkmengen von 2—3 l tgl. bei Kochsalzzufuhr von 2—3 g und eiweiß- und phosphatarmer Kost. Außerdem wurde Aluminiumhydroxyd peroral zur Bindung des in der Nahrung und den Verdauungssäften vorhandenen Phosphats gegeben, weiterhin Kalzium per os und Vit. D. Unter dieser Behandlung blieb die Harnkultur zeitweise steril, die Leukoz. im Sediment gingen zurück. Der Rest-N fiel innerhalb von 18 Tagen auf 56,6 mg% ab und der anorganische Phosphor im Serum ging auf 4,0 mg% zurück. Der anfänglich erhöhte Blutdruck wurde normal, ebenso die Blutsenkung. Der Allgemeinzustand besserte sich deutlich und die Pat. konnte fast beschwerdefrei entlassen werden.

Wegen erneuter Beschwerden, besonders starker Schmerzen in den Schultern und Hüften, wieder stationäre Aufnahme im Juli 1959. Der klinische Befund war gegenüber der ersten Aufnahme nur insofern verändert, als der Blutdruck auf Werte um 160/90 mm Hg fixiert war. Am Skelettsystem waren röntgenologisch weiterhin in ausgeprägtem Maße die bereits geschilderten Veränderungen vorhanden. — Elektrolyte im Serum: Na 312, K 15,8, Ca 9,5, Cl 350 mg% (alle normal), anorganischer Phosphor 8,5 mg% (erhöht). Unter der gleichen Behandlung wie bei der ersten Aufnahme konnte dieses Mal nur eine mäßige Besserung erreicht werden. Nach 3monatiger klinischer Behandlung waren bei der Entlassung immer noch mäßig-starke Skelettschmerzen und eine leichte Niereninsuffizienz vorhanden: Rest-N 60 mg%, Ca. i.S. leicht erniedrigt mit 8,15 mg%, anorganischer Phosphor erhöht mit 9,0 mg%.

Die Frage, ob es sich bei der Pat. vielleicht um einen primären Hyperparathyreoidismus mit sekundärer Niereninsuffizienz handeln könnte (s. Fall 3), war auf Grund der Ca- und P-Konzentration i. S. zu verneinen: Es bestand keine Hyperkalzämie mit Hypophosphatämie wie bei prim. Hyperparathyreoidismus, sondern eine Normo- bzw. leichte Hypokalzämie mit Hyperphosphatämie als Zeichen einer chronischen Niereninsuffizienz mit sekundärem Hyperparathyreoidismus, der das typische Bild einer „renalen" generalisierten Osteodystrophia fibrosa cystica mit Osteoporose, Knochenzysten und Spontanfrakturen hervorgerufen hatte. Ausgangspunkt der pathogenetischen Kette ist die Niereninsuffizienz. Die mit ihr verbundene Hyperphosphatämie und Hypokalzämie regen die normale Gegenregulation gegen diese blutchemischen Veränderungen an, nämlich die Aktivität der Nebenschilddrüsen. Die vermehrte Parathormonausschüttung führt dann zur Knochenerkrankung. So wird die zunächst sinnvolle Anpassung zur „Anpassungskrankheit" *(Fanconi)*.

Diskussion:

Die Nieren und die verschiedenen Elektrolyte des Blutes beeinflussen sich gegenseitig innerhalb eines Funktionskreises, der außerdem noch endokrinen und neurovegetativen Einflüssen unterliegt. Am Krankenbett steht der Arzt vor der Aufgabe, die zahlreichen pathologischen Abweichungen vom normalen Zusammenspiel dem klinischen Gesamtbild ein- und unterzuordnen. — Aus praktischen Gründen wird man den Komplex der möglichen Störungen in drei klinisch wichtige Gruppen aufteilen können:

1. Natrium- und Chlorstoffwechsel und Nierenfunktion:

a) Hypochlorämie, Hyponatriämie und Exsikkose mit sekundärer Azotämie (extrarenal oder renal), s. Fall 1.

b) Niereninsuffizienz mit sekundärer Hyponatriämie und Hypochlorämie (Salzverlust-Niere), s. Fall 2.

c) Hyperchlorämie, Hypernatriämie und Exsikkose mit sekundärer Azotämie (Hyperelektrolytämie-Syndrom).

2. Kaliumstoffwechsel und Nierenfunktion:

a) Niereninsuffizienz mit sekundärer Hyperkaliämie, s. Fall 2.
b) Niereninsuffizienz mit sekundärer Hypokaliämie (Kaliumverlust-Niere), s. Fall 3.
c) Hypokaliämie mit sekundärer Nierenschädigung.

3. Kalzium- und Phosphatstoffwechsel und Nierenfunktion:

a) Niereninsuffizienz mit sekundärer Hypokalzämie und Hyperphosphatämie (bei voller Ausprägung sekundärer renaler Hyperparathyreoidismus), s. Fall 4.
b) Hyperkalzämie und Normophosphatämie mit sekundärer Niereninsuffizienz und Nephrokalzinose, s. Fall 3.

Unsere Kasuistik zeigt, daß die vorstehend genannten Syndrome auch kombiniert vorkommen können. Allein an Hand von Anamnese und Befund läßt sich in vielen Fällen, wenn man nur daran denkt, wenigstens die Verdachtsdiagnose auf eine Störung des Funktionskreises Niere-Mineralstoffwechsel stellen. Unsere Beobachtungen zeigen aber auch einige differentialdiagnostische Schwierigkeiten auf.

So gleicht manchmal die „hypochlorämische Urämie" in Anamnese und klinischem Befund dem „Hyperelektrolytämie-Syndrom", bei dem eine Azotämie mit Hypernaträmie und Hyperchlorämie infolge einer Exsikkose und Bluteindickung vorliegt. Man findet das Hyperelektrolytämie-Syndrom bei Pat., die meistens auf extrarenalem, manchmal aber auch auf renalem Wege relativ viel Wasser und wenig Elektrolyte verloren haben. Die oben angeführten eigenen Untersuchungen bei dehydrierten Personen stellen den Modellversuch zu diesem Zustand dar (Abb. 1).

Das Hyperelektrolytämie-Syndrom kommt vorwiegend bei Pat. mit zerebralen Störungen und Bewußtseinstrübungen vor (Apoplexie, Koma, Hirntrauma u. ä.). Die Pat. empfinden oder äußern kein Durstgefühl. Sie trinken wenig oder bekommen zuwenig Flüssigkeit zugeführt. Wenn sie dann noch Fieber haben oder eine Hyperpnoe, so verlieren sie durch die Perspiratio insensibilis relativ mehr Wasser als gelöste Substanz im Vergleich zum Wasser-Substanzverhältnis des Plasmas. Infolge der Exsikkose kommt es zu einer Verminderung der Harnmenge, die nicht ausreicht, um den anfallenden Harnstoff auszuscheiden. Der Harnstoff im Blut steigt an. Die Diskrepanz zwischen Harnstoffanfall und -ausscheidung wird noch verstärkt, wenn eine eiweißreiche Sondennahrung verabreicht wird *(Bland)*. Der Harn ist zwar konzentriert, aber natrium- und chlorarm wie bei der hypochlorämischen Urämie. Durch Zufuhr von reinem Wasser (kein Kochsalz!) kann dieser Zustand behoben werden.

Auch die **Differentialdiagnose** zwischen hyper- und hypokaliämischen Lähmungen bei Niereninsuffizienz kann am Krankenbett Schwierigkeiten bereiten. Klinisch gibt es kein sicheres Unterscheidungsmerkmal zwischen der hyper- und hypokaliämischen Parese. Lediglich schwere, nahezu apoplektiform beginnende Lähmungen mit vollständigem Tonusverlust der Rumpf- und Extremitätenmuskulatur machen eher eine Hypo- als Hyperkaliämie wahrscheinlich *(Jantz)*. Wenn bei Niereninsuffizienz Muskelschwäche, Verlust der Sehnenreflexe und schlaffe, meistens symmetrische Lähmungen auftreten, so gilt die allgemeine Regel, daß es sich bei Oligurie oder Anurie um hyperkaliämische und bei Polyurie um hypokaliämische Lähmungen handelt. Allerdings ist auch diese Regel nicht ohne Ausnahme, wie unser Fall 2 mit Polyurie und hyperkaliämischen Lähmungen zeigt. Eine wertvolle differentialdiagnostische Hilfe kann in diesem Zusammenhang das Elektrokardiogramm sein. Es zeigt bei Hyperkaliämie spitze, hohe, zeltförmige, schmalbasige T-Zacken und Verbreiterung des QRS-Komplexes, bei der Hypokaliämie abgeflachte und verbreiterte T-Zacken, manchmal deutliche U-Wellen oder TU-Verschmelzungswellen sowie eine ST-Senkung (Abb. 2). Jedoch gehen Hyper- und Hypokaliämie nicht immer mit den entsprechenden Ekg-Veränderungen einher. Endgültigen Aufschluß ergibt dann nur die Bestimmung der Kaliumkonzentration im Serum.



Abb. 4: Beckenübersichtsaufnahme des Falles 4: Sekundärer renaler Hyperparathyreoidismus mit Ostitis fibrosa generalisata cystica. Deutliche Zystenbildungen im Knochen der rechten Beckenschaufel, symphysennahe Frakturen im linken Os pubis, und Os ischii und allgemeine erhebliche Osteoporose.

Schließlich ist zu erwähnen, daß nach experimentellen und klinischen Untersuchungen langdauernde, extrarenal ausgelöste Hypokaliämien zu morphologischen und funktionellen Nierenstörungen führen können. So sind Hypokaliämien mit sekundärer Nierenschädigung nach chronischen Diarrhoen und nach Laxantienabusus beobachtet worden *(Perkins u. Mitarb., Jensen u. Mitarb., Schwartz* und *Relman, Egeli)*. Die funktionelle Störung der hypokaliämiegeschädigten Niere weist auf den vorwiegend tubulären Sitz der Läsion hin: Polyurie, Isosthenurie, verminderte PAH-Clearance. Histologisch zeigen solche Nieren vakuoläre Degeneration und Nekrosen der Tubuluszellen. Bei Kaliumzufuhr sind die funktionellen und histologischen Veränderungen reversibel.

Die funktionellen Nierenstörungen bei Hypokaliämie gleichen weitgehend den Nierenerscheinungen bei Hyperkalzämie. Auch hierbei findet man Polyurie, Konzentrationsschwäche, Verminderung der PAH-, aber auch der Inulin-Clearance, und Rest-N-Anstieg. Auch hier weist die klinische Symptomatologie auf die vorwiegend am Tubulus lokalisierte Schädigung hin (akute Nephrose; *Heintz* 1956, *Strobel* und *Losse*). Die hyperkalzämische Nierenschädigung ist wie die hypokaliämische mit der Korrektur der Elektrolytstörung reversibel, wenn intrarenale Kalkablagerung noch nicht zu chronischen interstitiellen Gewebsveränderungen geführt haben. Jede mit Hyperkalzämie einhergehende Erkrankung kann zu einer hyperkalzämischen Nierenschädigung führen, so der primäre Hyperparathyreoidismus, das *Boeck*sche Sarkoid, übermäßige perorale Kalziumaufnahme (Milchtrinker-Syndrom, Paraaminosalizylsäure in Form des Kalziumsalzes), osteoklastische Knochenmetastasen, Vit.-D-Intoxikation u. ä.

Als **häufigste Störung des Funktionskreises Niere-Elektrolyt-Stoffwechsel** findet sich die Hypokalzämie der chronischen Niereninsuffizienz mit Azidose. Die Hypokalzämie wird einmal durch die erhöhte Ausscheidung des Kations Ca^{++} im Harn zur Neutralisation saurer Valenzen hervorgerufen, weil der normale Neutralisationsmechanismus, die tubuläre NH_3-Bildung und Ausscheidung, geschädigt ist. Zum anderen findet

sich bei Niereninsuffizienz eine Beeinträchtigung der enteralen Ca-Resorption (*Albright* und *Reifenstein*).

Neben der Hypokalzämie wird bei chronischer Niereninsuffizienz häufig eine Hyperphosphatämie infolge der stark herabgesetzten glomerulären Filtration gefunden (Phosphatstauung). Hypokalzämie, Hyperphosphatämie und Azidose wirken bei chronischer Niereninsuffizienz synergistisch stimulierend auf die Epithelkörperchen. Die nachfolgende erhöhte Parathormonausschüttung führt am Knochensystem zur Fibroosteoklasie und Osteoporose.

Diese Zusammenhänge ließen sich besonders durch tierexperimentelle Untersuchungen überzeugend nachweisen. So hat *Eger* gezeigt, daß eine experimentell gesetzte Niereninsuffizienz bei Ratten zur generalisierten renalen Osteodystrophia fibrosa führt. Die Knochenveränderungen blieben aus, wenn den Tieren vor Beginn der Niereninsuffizienz die Nebenschilddrüsen entfernt worden waren.

Während primärer und sekundärer renaler Hyperparathyreoidismus sich klinisch, röntgenologisch und histologisch nicht trennen lassen, kann die Unterscheidung mit Hilfe der Elektrolytbestimmung im Serum getroffen werden: Hyperkalzämie und Hypo- bzw. Normophosphatämie bei primärem, Hypo- bzw. Normokalzämie und Hyperphosphatämie bei sekundärem, renalem Hyperparathyreoidismus. Allerdings müssen bei Hyperkalzämie und Normophosphatämie noch andere mit Vermehrung des Serumkalziums und sekundärer Nierenfunktionsstörung einhergehende Krankheiten ausgeschlossen werden (s. o.).

An Hand der von uns beobachteten Fälle ließen sich die praktisch wichtigsten, aber nicht alle möglichen Störungen der Wechselwirkungen zwischen Nierenfunktion und Elektrolytstoffwechsel aufzeigen. — Es hätte den Rahmen dieser Mitteilung gesprengt, wenn auch seltene, vorwiegend im Kindesalter vorkommende Sonderformen wie der renale Phosphatdiabetes, die renale, hyperchlorämische Azidose, die Hypophosphaturie und die idiopathische Hyperkalziurie hier dargestellt worden wären.

Schrifttum: Albright, F.: Trans. Ass. Amer. Phycns., 51 (1936), S. 199. — Albright, F., Bauer, W., Claflin, D. u. Cockril, J. R.: Amer. J. Sci., 187 (1934), S. 49. — Bland, J. H.: Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes. Georg Thieme, Stuttgart, 1959. — Blum, L.: L'azotémie par manque de sel. Paris, Masson, 1930. — Brown, G. E., Eustermarin, G. B., Hartmann, H. R. u. Rowntree, L. G.: Arch. int. Med., 32 (1923), S. 425. — Bull, G. M., Carter, A. B. u. Lowe, K. G.: Lancet, 265 (1953), S. II/60. — Egeli, Ehrem Scherif: Med. Klin., 55 (1959), S. 289. — Eger, W.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 62 (1956), S. 403. — Fanconi, G.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 62 (1956), S. 423. — Heintz, R.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 625. — Heintz, R.: Dtsch. Ges. inn. Med., 64 (1958), S. 421. — Heintz, R. u. Ruppert, W.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 59 (1953), S. 340. — Heintz, R., Losse, H. u. Barth: Ärztl. Forsch., 7 (1953), S. I/401. — Heintz, R. u. Schneider, E.: Dtsch. med. Wschr., 82 (1957), S. 632. — Hoff, F.: Dtsch. med. Wschr., 58 (1932), S. 1869. — Hoff, F. u. Homann, E.: Zschr. ges. exper. Med., 74 (1930), S. 258. — Jantz: Persönl. Mitteilung. — Jensen, E. J., Baggenstoß, A. H. u. Bergen, J. A.: Amer. J .Med. Sc., 219 (1950), S. 281. — Losse, H. u. Mohr, H. J.: Medizinische (1958), Nr. 51, S. 2081. — Losse, H. u. Portheine: H.: Anästhesist, 8 (1959), S. 301. — Merrill, J. P., Levine, H. D., Somerville, W. u. Smith, S.: Ann. Intern. Med., 33 (1950), S. 797. — Perkins, J. G., Petersen, A. B. u. Riley, J. A.: Amer. J. Med., 8 (1950), S. 115. — Porges, O.: Klin. Wschr., 11 (1932), S. 186. — Rohland, R.: Klin. Wschr., 15 (1936), S. 825. — Sandkühler, St.: Med. Klinik, 52 (1957), S. 208. — Sarre, H.: Nierenkrankheiten. 2. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart, 1959. — Schoch, H. K.: Arch. Intern. Med., 88 (1951), S. 20. — Schwartz, W. B. u. Relman, A. S.: J. Clin. Invest., 3 (1953), S. 258. — Strobel, W. u. Losse, H.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 65 (1959), S. 655. — Uehlinger, E.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 62 (1956), S. 368.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. R. Heintz und Priv.-Doz. Dr. med. E. Pfeiffer, I. Med. Univ.-Klinik, Frankfurt a. M., Ludwig-Rehn-Str. 14.

DK 616.61 - 008.6 : 616.152

Aus der Chirurg. Universitätsklinik und Poliklinik Halle/S. (Direktor: Prof. Dr. med. habil. *F. Mörl*)

Die Häufigkeit des Krebses beim Diabetes mellitus

von H. ROCKSTROH und H. SCHRÖTER

Zusammenfassung: In der vorliegenden Arbeit werden die Widersprüche zwischen den klinischen Beobachtungen und den Ergebnissen der pathologisch-anatomischen Statistiken zur Frage der Häufigkeit des Krebses beim Diabetes mellitus an Hand des einschlägigen Schrifttums betrachtet. Eigene Untersuchungen bestätigen die Ergebnisse der Pathologen. Zur Auswertung kamen 22 971 Sektionsprotokolle. 4142mal, d. s. 18% der Fälle, fand sich eine bösartige Geschwulst. Im Gegensatz hierzu waren bei den Koinzidenzfällen nur in 8,8% maligne Tumoren nachweisbar. Aus dem Vergleich dieser beiden Zahlen ergibt sich eine signifikante negative Syntropie der Krebshäufigkeit beim Diabetes mellitus. Die Altersverteilung besagt, daß die Diabetiker ebenfalls ihren Krebs erleben, da der Gipfel für die Koinzidenzfälle zwischen 71 und 80 Jahren liegt. Der im Vordergrund stehende Befall der Verdauungsorgane läßt an einen portokavalen Kurzschluß denken, der bei chronischen Stoffwechselstörungen im Sinne des Gesetzes der inversen Assoziation zur Erklärung herangezogen werden kann. Aus der Vielzahl der Stoffwechselstörungen des Diabetikers, wie auch des Krebskranken, werden die gemeinsamen Punkte im Kohlenhydratabbau und in der Verwertung der Abbauprodukte bei beiden Krankheiten erörtert. Sie ergeben Anhaltspunkte für die geringere Krebshäufigkeit beim gut eingestellten Zuckerkranken.

Summary: In this paper, the discrepancies between clinical observations and the results of pathologico-anatomical statistics on the question of frequency of cancer in diabetes mellitus are considered on the basis of pertinent literature on the subject. The autor's own investigations confirm the results of pathologists. 22 971 autopsy reports are evaluated. In 4142 cases, that is in 18% of all cases, a malignant tumour was found. In contrast to this, malignant tumours were found in only 8.8% of coincident cases. A comparison of these two figures shows a significant negative syntropy of cancer frequency in diabetes mellitus. The age distribution shows that diabetics also have cancer since the peak for coincidence cases is between 71 and 80 years. The principal attack of the digestive organs makes one think of a porto-caval short-circuit which may be used for an explanation in cases of chronic metabolism disorders, in the sense of the law of inverse association. Out of the great variety of metabolism disorders of the diabetic as well as of the cancer patient, the common points in the decomposition of carbohydrates and in the utilization of waste products in both diseases are discussed. They give hints of a slighter cancer frequency in well-established diabetics.

Résumé: Dans le présent travail, les auteurs, sur la base de la bibliographie y afférente, examinent les contradictions entre les observations cliniques et les résultats des statistiques anatomo-pathologiques vis-à-vis du problème de la fréquence du cancer dans le diabète sucré. Leurs recherches personnelles confirment les résultats obtenus par les pathologistes. Furent soumis à l'appréciation 22 971 procès-verbaux d'autopsie. 4142 fois, ce qui équivaut à 18% des cas, ils se trouvèrent

en présence d'une tumeur maligne. En revanche et par contraste, dans les cas de coïncidence, des tumeurs malignes ne furent constatées que dans une proportion de 8,8%. De la comparaison de ces deux chiffres résulte une syntropie négative extrêmement nette de la fréquence du cancer dans le diabète sucré. La répartition par âge indique que les diabétiques font également leur cancer, étant donné que le point culminant des cas de coïncidence se situe entre 71 et 80 ans. L'affection au premier chef des organes digestifs fait penser à un court-circuit portocaval susceptible de permettre, au cas de troubles chroniques du métabolisme, une explication dans le sens de la loi de l'association inverse. Du nombre très important des troubles métaboliques du diabétique de même que du cancéreux, les auteurs dégagent les points communs de la dégradation des hydrates de carbone et de l'utilisation des termes de dégradation dans les deux maladies. Ils donnent des points de repère pour la fréquence moindre du cancer chez le diabétique bien réglé.

Bei Durchsicht des einschlägigen Schrifttums finden wir zur Krebshäufigkeit bei Diabetes mellitus widersprechende Angaben zwischen den klinischen Beobachtungen und den pathologisch-anatomischen Statistiken. Es ist daher nicht möglich, diese Frage allein vom klinischen Krankengut aus zu beantworten. Das von einigen Klinikern *(Oberdisse, Welsch, Ellinger, Landsmann, Constam, Marble* u. a.) beobachtete häufigere Auftreten von Krebsen bei Diabetikern kann mit einer Konzentration von Koinzidenzfällen in den jeweiligen Behandlungszentren erklärt, aber nicht bewiesen werden. Im Gegensatz hierzu konnten *Krüger, Mallory, Werner, Seifert, Eichler, Eskuchen* u. a. an einem zahlenmäßig größeren Sektionsgut nachweisen, daß der Krebs bei Zuckerkranken seltener auftritt als bei Nichtdiabetikern. Um der Frage einer Syn- oder Dystropie nachzugehen, haben wir alle klinisch gesicherten Fälle von Diabetes mellitus der letzten 20 Jahre im Sektionsgut des Patholog. Inst. der Univ. Halle/S., Direktor Professor Dr. *Bruns*, festgestellt und mit der Zahl der histologisch verifizierten Tumoren verglichen (Abb. 1).

Wir werteten bisher 22 971 Sektionsprotokolle aus. 4142mal fand sich eine bösartige Geschwulst, das entspricht einer Häufigkeit von 18%. In 351 Fällen = 1,53%, bezogen auf die Gesamtsektionen, konnte ein Diabetes mellitus auf Grund der klinischen Beobachtungen als sicher angenommen werden. Bei den Diabetikern war mithin in 8,8% eine bösartige Geschwulst vorhanden im Gegensatz zu 18% bei Stoffwechselgesunden. Aus dem Vergleich dieser beiden Zahlen ergibt sich eine signifikante negative Syntropie der Krebshäufigkeit beim Diabetes mellitus. Unsere Feststellung entspricht also

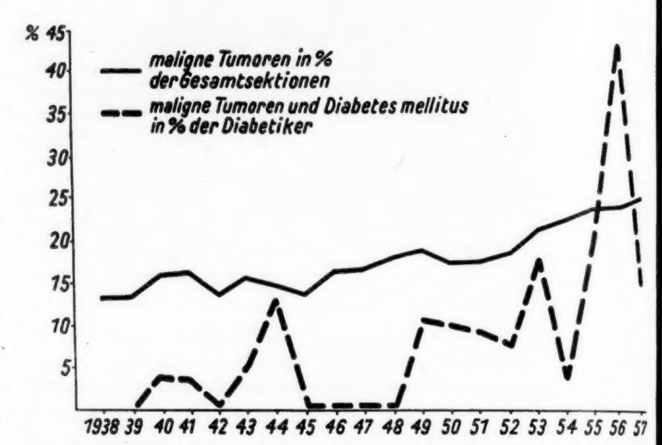


Abb. 1: Die Häufigkeit von malignen Tumoren in den Jahren 1938—1957 unter besonderer Berücksichtigung der Diabetiker.

ebenfalls den vorliegenden Ermittlungen der Pathologen, daß der Diabetiker seltener an Krebs erkrankt *(Werner, Eichler, Eskuchen, Krüger* u. a.).

Um den Einwand zu widerlegen, daß dieser Unterschied im Zufallsbereich liegen könnte, wurden die gefundenen Werte nach *Pfaundler-Sehrt* und den graphischen Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen von *S. Koller* gesichert (Tab. 1).

Grosse und *Kolb* nehmen zunächst an, daß die Dystropie zwischen Krebs und Diabetes nur dadurch vorgetäuscht wird, daß der Diabetiker seinen Krebs nicht mehr erleben würde. Tatsächlich erfolgte aber durch das Insulin eine Erhöhung der

Tabelle 1

Aus pathologisch-anatomischen Statistiken

	B. Krüger	Mallory-**) In.	C.Th. Eskuchen	H. Welsch	R. Eichler	W. Werner	eigene Angaben
Sektionen	5844		10 948	13 546	19 242	25 147	22 971
maligne Tumoren	731		1 894	2 271	3 524	4 989	4 142
Diabetiker	122	307	236	402	637	705	351
maligne Tumoren und Diabetiker	10	24	21	40	59	50	31
Diabetiker in % der Gesamtsektionen	2,09*)		2,4	2,97	3,3*)	2,8*)	1,53
maligne Tumoren in % der Gesamtsektionen	12,15*)			16,77			18
maligne Tumoren in % der Nichtdiabetiker			17,3		18,95	20,2	
maligne Tumoren in % der Diabetiker	8,2*)	8,4	8,3	9,95	9,27	7,1	8,8
Arbeit erschienen:	1940	1944		1952	1954	1955	1959

*) Zahlen von P. Kolb berechnet u. übernommen.
**) Zitiert n. H. Welsch.

Hieraus ist zu ersehen, daß bei den Diabetikern eine signifikante negative Syntropie der Häufigkeit des Krebses (im Vergleich zu Stoffwechselgesunden) besteht

Tabelle 2

Aus klinischen Statistiken

		Naunyn[1])	Finke[1])	G. Haase	H. Seiring	Marble[1])	E. P.[1]) Joslin	F. E. Ellinger[2]) H. Landsmann	G. R Constam
Diabetiker		777	1500	522	2100	10 000	2737	1280	975
maligne Tumoren + Diabetiker	absolut	9	18	8		256	149		50
	in % der Diabetiker	1,2	1,02	1,53	2,7	2,6	5,4	3,04	5,1
maligne Tumoren bei Nichtdiabetikern (%)									3,0
Arbeit erschienen:		1906	1930	1934	1935	1934		1944	1950

[1]) Zitiert n. H. Welsch.
[2]) Zitiert n. K. Oberdisse.

Lebenserwartung auf 64,7 Jahre, so daß der Prozentsatz erlebter Krebse beim Diabetiker anstieg (Tab. 2).

Oberdisse stützt sich auf klinisches Material und vertritt die Ansicht, daß der Krebs bei den Diabetikern häufiger aufträte als bei den Nichtdiabetikern. Er konnte in 159 von 185 autoptisch kontrollierten Fällen nachweisen, daß die bösartige Geschwulst bei bereits bestehendem Diabetes aufgetreten war. *Ellinger* und *Landsmann* fanden unter 1280 Zuckerkranken 3,04% Karzinome, während die Krebshäufigkeit unter der New Yorker Gesamtbevölkerung nur 0,46% beträgt. In der *Joslin*schen Klinik waren unter 10 000 Diabetikern 256 Fälle mit malignen Erkrankungen, das sind 2,6%. *G. R. Constam* schreibt zur Frage der Krebshäufigkeit beim Diabetes mellitus: „Ob maligne Tumoren bei Zuckerkranken wirklich häufiger vorkommen als bei Nichtdiabetikern, ist noch nicht entschieden..." „Der Krebsmorbidität von 5% der selbst beobachteten Zuckerkranken stehen in der Literatur 2,5% *(Marble)* und 3% *(F. Ellinger* und *H. Landsmann)* gegenüber." *Constam* stellte unter 975 Diabetikern 50 maligne Tumoren (5,1%), unter der gleichen Anzahl von Nichtdiabetikern 31 maligne Tumoren fest. Von Interesse ist hierbei die Beobachtung, daß die Wachstumsgeschwindigkeit eines Tumors von der Schwere der Zukkerkrankheit abhängt *(F. Ellinger* u. *H. Landsmann, Boas)*, das heißt: „Je milder der Diabetes, desto langsamer ist dieselbe."

Die unterschiedlichen Aussagen zwischen den Sektionsstatistiken und klinischen Beobachtungen veranlaßten uns, die Krebsmelde- und Diabetikerfürsorgestellen nach gleichen Gesichtspunkten zu erfassen und auszuwerten.

Unter 284 748 Einwohnern der Stadt Halle fanden wir 1744 bösartige Geschwülste = 0,61% und 1452 Diabetiker = 0,51% erfaßt; neunmal fielen Krebs und Diabetes zusammen, das sind 0,62% der Diabetiker und 0,03% der Einwohner. Bei der Landbevölkerung (91 863 Fälle kamen zur Auswertung) liegen die Verhältnisse ähnlich. Den malignen Tumoren der Gesamtbevölkerung von 0,56% stehen 0,59% bei den Diabetikern gegenüber. Danach würde Krebs bei Diabetikern etwa ebenso häufig vorkommen wie bei der Gesamtbevölkerung.

Die Fehlerbreite eines solchen Vorgehens ist allerdings so erheblich, daß man diese Ergebnisse nur mit der größten Zurückhaltung beurteilen darf. Hier sei sowohl auf die mangelhafte Meldung von Krebsfällen, als auch auf den unbekannten Diabetes hingewiesen. Es entsteht also schon bei dem Versuch, das Verhältnis des Krebsbefalles der Gesamtbevölkerung zu ermitteln, kein ganz reales Bild. Auch ist die Errechnung der Krebshäufigkeit bei Diabetikern unmöglich, da in den Diabetikerfürsorgestellen aus der Kartei Krebserkrankungen nicht zu ersehen waren.

Verwertbar — so müssen wir feststellen — ist demnach nur unsere Sektionsstatistik. Die daraus ersichtliche Dystropie der mit Diabetes mellitus kombinierten Malignome soll noch unter 4 Gesichtspunkten betrachtet werden:

1. Altersverteilung. Sowohl die malignen Tumoren als auch die Zuckerkrankheit und die Koinzidenzfälle steigen

Tabelle 3

Häufigkeit von malignen Tumoren, Diabetes mellitus und malignen Tumoren + Diabetes mellitus

	Stadt Halle			Saalkreis			Sektionen 1938—1957		
	gesamt	♀	♂	gesamt	♀	♂	gesamt	♀	♂
Einwohner bzw. Gesamtsektion	284 748	158 774	125 974	91 863	49 507	42 356	22 971		
Maligne Tumoren									
a) gesamt	1 744	1 197	547	518	335	183	4 142	1779	2363
b) % der Einwohner	0,61	0,75	0,44	0,56	0,68	0,43	18,0		
Diabetiker									
a) gesamt	1 452	1 018	434	340	227	113	351	197	154
b) % der Einwohner	0,51	0,64	0,34	0,37	0,46	0,27	1,53		
Maligne Tumoren + Diabetes mellitus									
a) gesamt	9	9		2	2		31	17	14
b) % der Diabetiker	0,62	0,88		0,59	0,88		8,8	8,9	8,8
c) % der Einwohner	0,03	0,06		0,02	0,04		1,4		

proportional mit zunehmendem Alter an und fallen dann wieder ab. Der Altersgipfel liegt zwischen 51 und 60 Jahren, bei Diabetikern zwischen 61 und 70 Jahren, und für Krebs und Diabetes trifft das Alter zwischen 71 und 80 Jahren zu. Damit kann ausgesagt werden, daß die Diabetiker den ihnen bestimmten malignen Tumor heute ebenfalls erleben (Abb. 5).

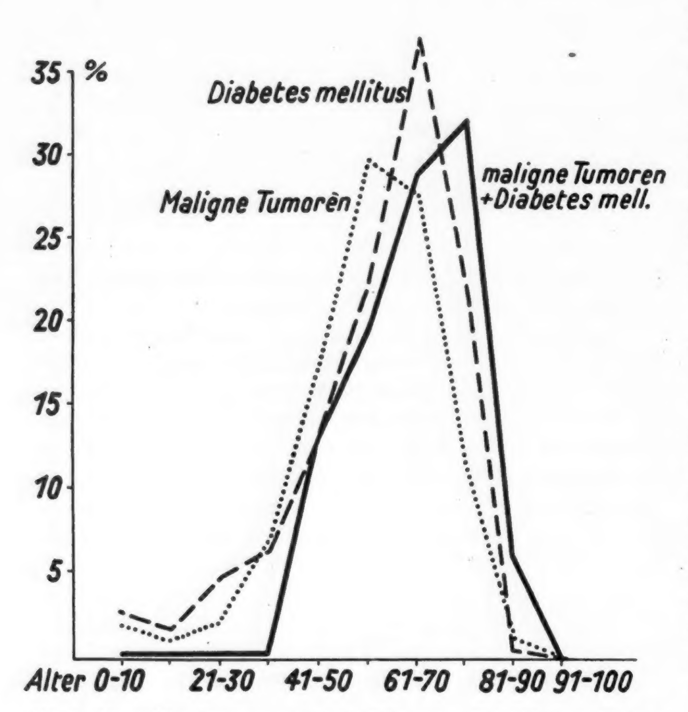


Abb. 2: Altersmäßige Zusammensetzung der Fälle von malignen Tumoren, Diabetes mellitus und malignen Tumoren und Diabetes mellitus.

2. Das Verhältnis von Männern zu Frauen (0,82 : 1) der Koinzidenzfälle entspricht etwa dem der reinen Diabetiker (0,78:1), die Frauen überwiegen. Bei den malignen Tumoren ohne Zuckerkrankheit hingegen überwiegen die Männer mit 1,33:1.

3. Der Organbefall. Vergleichen wir die einzelnen Organe, so finden wir in unserer Statistik Lunge, Nieren, Pankreas und Gallenblasen-, Gallengangsregion beim Diabetiker häufiger, Magen, Dickdarm dagegen seltener befallen als sonst; diese Abweichungen sind aber wohl durch die Kleinheit der Grundzahlen vorgetäuscht.

4. Der klinische Verlauf. Wenn wir etwas über den Zeitpunkt des Auftretens eines Karzinoms im Hinblick auf das Manifestationsalter des Diabetes aussagen wollen, so können wir feststellen, daß zuerst der Diabetes mellitus vorhanden war. Die wenigen Fälle, in denen ein Pankreastumor einen Diabetes auslöste, gehören nicht hierher. Der erhöhte Befall des Verdauungstraktes, wie aus dem Schrifttum immer wieder hervorgeht, weist indessen darauf hin, daß offenbar im Quellgebiet der Vena portae liegende Organe stärker geschädigt werden, wenn es nicht gelingt, chronische Stoffwechselentgleisungen zu beheben. Das Gesetz der inversen Assoziation von *Peller* im Sinne des portokavalen Kurzschlusses *(K. Blond)* kann zur Erklärung herangezogen werden.

Aus der Vielzahl der Stoffwechselstörungen des Diabetikers wie auch des Krebskranken sollen nur die gemeinsamen Berührungspunkte im Kohlehydratabbau und in der Verwertung der Abbauprodukte bei beiden Erkrankungen betrachtet werden. Sie ergeben Anhaltspunkte für die geringere Krebshäufigkeit beim gut eingestellten Zuckerkranken. Natürlich ist das Problem hiermit nur von einer Seite aus beleuchtet, die sich allerdings geradezu anbietet, seit *Warburg* die Unterschiede zwischen dem Stoffwechsel gesunder Zellen und Krebszellen zeigen konnte.

Beiden ist gemeinsam: Sowohl beim Diabetiker als auch beim Tumorkranken besteht eine pathologische Veränderung im Glukosestoffwechsel, nämlich eine Hemmung der Glukosephosphorylierung durch die Hexokinase. Diese Stoffwechselblockierung führt zu einem Mangel an Brenztrauben- und Oxalessigsäure, die wiederum den Zitronensäurezyklus unterhalten. Hieraus ergibt sich eine rückläufige Beeinträchtigung des Brenztraubensäureabbaus, da das dafür erforderliche Adenosintriphosphat (ATP) im gestörten Zitronensäurezyklus nur ungenügend gebildet wird. Dieser Circulus vitiosus kann unterbrochen werden, wenn es gelingt, ein physiologisches Gleichgewicht zwischen Substrat (Glukose)-Koenzym (ATP) und Enzym (Hexokinase) herzustellen.

In diesem Zusammenhang scheinen Glykolyse und Zellwachstum, ebenso wie der enzymatische Steuerungsmechanismus, übergeordnet wechselseitig beeinflußt zu werden. Das Wachstum wird offenbar von diesen Energieabbaustufen gesteuert, die gleichzeitig Bedeutung für den Aufbau des Protoplasmas haben. Die heute gültigen Ansichten über Stoffwechselschäden beim Zuckerkranken besagen, daß der Transport der Glukose durch die Zellmembran bis zum Ort der enzymatischen Einwirkung vom Insulin beeinflußt wird, er erfolgt beim Diabetiker verlangsamt. Die weitere Verwertung der Glukose, insbesondere ihre Oxydation, ist daher deutlich gestört. Die Isotopenuntersuchungen von *Park u. Mitarb.* brachten das viel diskutierte Problem, ob die Insulinwirkung auf ein intrazelluläres Enzymsystem (im Sinne einer Beschleunigung der Hexokinasereaktion) oder auf ein zelluläres Membransystem (im Sinne einer Transportbeschleunigung) zurückzuführen ist, einer Klärung näher: Aus ihren Versuchen schlossen sie, daß Insulin den Transport von Glukose durch die Membran in das Zellinnere steigert und damit die Menge der vorhandenen freien Glukose erhöht.

Neben der Störung im Glykoseabbau besteht noch eine weitere Blockierung im Fettstoffwechsel der diabetischen Leber; er bewirkt die Bildung von Ketonkörpern, die ausgeschieden werden, da ein weiterer Abbau in der Leber nicht erfolgt. Beim Diabetiker kann diese Stoffwechselblockierung auf zwei Arten vermieden werden:

1. durch Zufuhr von Laevulose (nicht Glukose!),
2. durch Anwendung von Insulin.

Hierbei ist wesentlich, daß die Mechanismen der Laevulose- bzw. Insulin-Applikation nicht die gleichen sind. Die Fruktose stellt die Fähigkeit der Leber wieder her, Fettsäure aus Essigsäure, Milchsäure aus Brenztraubensäure zu synthetisieren. Jedoch kann die Leber auch nach Fruktoseverabreichung weder Glukose oxydieren noch diese in Fettsäure einbauen. Die Insulinbehandlung beseitigt demgegenüber beim Diabetiker beide Arten des Stoffwechselblocks.

Besteht nun bei einem Diabetiker ein Karzinom, dann wird Insulin in gleicher Weise wie bei einem tumorkranken Nichtdiabetiker das Wachstum und die Metastasierung begünstigen. *Best u. Mitarb.* erbrachten den Beweis, daß Insulin und Glukagon das Tumorwachstum erhöhen. Der Grund dafür liegt darin, daß die Gärung in der Krebszelle, die bekanntlich die gleichen enzymatischen Reaktionsschritte durchläuft wie bei der Glykolyse, durch Insulinapplikation verstärkt wird, da ein gesteigerter Transport von Glukose in die Zelle erfolgt. Das grundsätzliche Merkmal jeder Tumorzelle ist aber die Minderung der Atmung zugunsten der Gärung. Da bei der Atmung

wesentlich größere Energiemengen gewonnen werden als bei der Gärung, wird bei letzterer zur Herstellung der gleichen Energiemenge etwa zehnmal soviel Substrat, also Glukose, verbraucht. Aus diesen Erkenntnissen läßt sich zwanglos ableiten, daß der gut eingestellte Diabetiker im kritischen Alter keine Stoffwechselstörungen aufweist, die eine Krebsentstehung begünstigen könnten.

Für beide Krankheiten ist nach Kenntnis ihrer charakteristischen Stoffwechselstörungen die Glukose mithin ein ungeeignetes Mittel zu ihrer Beseitigung. Während beim Diabetiker Diät und Insulin eine bestehende Entgleisung des Kohlehydratstoffwechsels beheben, kann das gleiche therapeutische Vorgehen bei den Koinzidenzfällen hinsichtlich des Tumorwachstums nur dann erfolgreich sein, wenn es gelingt, die Gärung der Krebszelle beständig zugunsten der Atmung zu verlagern. Hierbei drängt sich die Veränderung der Substratzufuhr als eine Möglichkeit, die Gärung zu hemmen, geradezu auf. Sie besteht in der Anwendung von Laevulose, wobei die Insulin-Applikation weitgehend eingeschränkt werden müßte.

Auf die Möglichkeit, Diabetes und bestimmte Krebsgeschwülste durch Epinephrektomie oder Ausschaltung des Hypophysenvorderlappens zu hemmen, soll in diesem Zusammenhang besonders hingewiesen werden. Sie bestätigt die bisherigen Erkenntnisse der hormonellen Regulation beider Krankheiten über den Stoffwechsel.

Die hier vorgelegten Erklärungen der geringeren Krebshäufigkeit beim Diabetes mellitus sind nicht vollständig und endgültig. Es ist aber eine Möglichkeit, die gestellte Frage zu beantworten und neue Experimente einzuleiten.

Schrifttum: Bertram, F.: Die Zuckerkrankheit. G. Thieme Verl., Stuttgart, 1953. — Bertram, F.: Dtsch. med. Wschr., 79 (1954), S. 853. — Blond, K.: Wright, Bristol, 1955. — Boas, J.: Berl. klin. Wschr., 40 (1903), S. 243. — Burkhardt, F.: Mschr. Krebsbekämpfung (1941), S. 97. — Constam, G. R.: Therapie des Diabetes mellitus. Verlag Benno Schwabe & Co., Basel, 1950. — Eichler, R.: Über die Häufigkeit u. Lokalisation d. Krebses b. Diab. mellit. Inaug. Diss., Leipzig, 1954. — Eskuchen, C. Th.: Inaug. Diss., Hamburg, 1947. — Grosse, H.: Z. Krebsforsch., 59 (1953), S. 316. — Grosse, H.: Z. inn. Med., 10 (1955), S. 358. — Issels, J.: Hippokrates, 24 (1953), S. 289. — Issels, J.: Hippokrates, 25 (1954), S. 514. — Kolb, P.: Z. Krebsforsch., 61 (1956), S. 81. — Koller, S.: Graph. Tafeln zur Beurteilung stat. Zahlen. Th. Steinkopff Verl., Darmstadt, 1953. — Krüger, B.: Z. Krebsforsch., 50 (1940), S. 126. — Park, C. R., Bornstein, J. u. Post, R. L.: Am. J. Physiol., 12 (1955), S. 182. — Park, C. R. u. Johnson, L. H.: Am. J. Physiol., 182 (1955), S. 17. — Poller, S.: Arch. Gewebepathologie, 13 (1954), S. 29. — Schäfer, O.: Karzinom u. Diabetes. Inaug. Diss., Basel, 1934. — Schröter, H.: Zur Krebshäufigkeit bei Diabetes mellitus. Inaug. Diss. Halle (1959). — Seifert, G. u. Eichler, R.: Z. Krebsforsch. (1956), S. 60. — Warburg, O.: Naturwissenschaften, 46 (1959), S. 2. — Welsch, H.: Karzinom u. Diabetes. Inaug. Diss., 1952. — Werner, W.: Z. Krebsforsch., 60 (1955), S. 399. — Werner, W.: Arch. f. Geschw. Forsch., 5 (1953), S. 334. — Zabel, W.: Hippokrates, 21 (1950), S. 439. — Zabel, W.: Hippokrates, 22 (1951), S. 1. — Zabel, W.: Ganzheitsbehandlung d. Geschwulsterkrankungen. Hipp-Verlag, Stuttgart, 1953.

Weiteres Schrifttum kann bei den Verff. angefordert werden.

Anschr. d. Verff.: Oberarzt Dr. med. H. Rockstroh, Chirurg. Univ.-Klinik u. Poliklinik, Halle (Saale), u. Dr. med. H. Schröter, Med. Akademie Magdeburg, Chirurg. Klinik.

DK 616.379 - 008.64 : 616 - 006.6

Aus dem Sanatorium „Bergisch-Land" der LVA-Rheinprovinz Wuppertal-Ronsdorf (Chefarzt: OMR Dr. med. *H. Overrath*)

Aussagemöglichkeiten der modernen Lungenfunktionsanalyse

von OTTO FELDER

Zusammenfassung: Als Aussagemöglichkeiten der modernen Lungenfunktionsanalyse werden besprochen: restriktive und obstruktive Ventilationsstörungen einschließlich der Verteilungsstörungen, alveoläre Ventilation und die Beurteilung körperlicher Leistungsfähigkeit. Dafür werden die theoretischen Grundlagen erörtert, die notwendigen rechnerischen Grundlagen abgeleitet und jeweils an Hand eines konkreten Beispiels die diagnostischen Folgerungen demonstriert. Für die Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit wird die Bedeutung einer blutgasanalytischen Untersuchung, die eine kausale Differenzierung eventuell vorliegender Leistungsminderungen gestattet, dargelegt.

Summary: The following points are descussed as diagnosis possibilities of modern pulmonary functioning analysis: Restrictive and obstructive ventilation disorders including distribution disorders, alveolar ventilation and the analysis of physical performance ability. The theoretical foundations are discussed, the necessary mathematical foundations derived and the diagnostic conclusions are demonstrated on a concrete example. In order to evaluate physical performance ability, the significance of a blood-gas analytical examination is shown which permits a causal differentiation of possible performance decreases.

Résumé: En tant que possibilité d'expression de l'analyse moderne du fonctionnement des poumons, l'auteur examine les perturbations restrictives et obstructives de la ventilation, y compris les perturbations de dispersion, la ventilation alvéolaire et l'appréciation de la capacité fonctionnelle corporelle. A cette fin, il discute les bases théoriques, en déduit les bases de calcul indispensables et en tire, pour chaque cas à la lumière d'un exmeple concret, les conclusions diagnostiques. En vue de l'appréciation de la capacité fonctionnelle corporelle, il expose l'importance d'un examen analytique du gaz sanguin qui permet une différentiation causale des diminutions fonctionnelles, en présence desquelles on peut se trouver.

In den letzten Jahren haben **Methoden zur Diagnostik der Herz- und Lungenleistung** eine starke Verbreitung erfahren. Da sich nach einer Zeit mit nur geringen Fortschritten in der Therapie an diesen Organen etwa im letzten Jahrzehnt erhebliche Verbesserungen angebahnt haben, ist auch das Bedürfnis nach messenden und registrierenden Verfahren gewachsen.

Diese sollen dazu dienen, das Maß bereits eingetretener Schädigungen festzustellen, während und nach durchgeführter Therapie (z. B. Herz- oder Lungenoperationen, aber auch konservativer Behandlung) den jeweiligen Stand erzielter Veränderungen nachzuweisen sowie ein Urteil über die allgemeine körperliche sowie spezielle berufliche Leistungsfähigkeit — so-

weit sie durch die Organsysteme der Atmung und des Herz-Kreislaufs bedingt sind — abzugeben. Insbesondere von seiten der Physiologen *(Cournand, Comroe, Bartels),* aber auch durch Kliniker *(Rossier, Knipping)* konnten durch eingehende Beobachtungen und fortgesetzte Forschungen die Funktionen des Herzens, des Kreislaufs und der Atmung in eine Vielzahl von Teilfunktionen aufgegliedert werden, die jeweils messenden Untersuchungen zugänglich sind. Leider hat sich zwangsläufig daraus eine fast ebenso große und differenzierte Vielfalt apparativer Vorbedingungen ergeben, so daß es heute bereits schwer ist, auch nur die Übersicht über die gegebenen Möglichkeiten zu behalten, geschweige denn die Mehrzahl der zur Verfügung stehenden Geräte methodisch zu beherrschen. Es wird vielmehr darauf ankommen, für den beabsichtigten Zweck die z. Z. geeignetsten Verfahren auszuwählen und durch sinnvolle Kombination die notwendigen Meßwerte zu gewinnen, die die gewünschte Aussage und Beurteilung zulassen. Das erfordert (und darauf sei schon hier einleitend hingewiesen) zwar nennenswerte apparative und personelle Aufwendungen, soll die Basis, auf der die erstrebte Beurteilung fußt, nicht allzu schmal und schwach sein. Und das bedeutet wohl praktisch eine Beschränkung der Untersuchungen auf den Klinikbereich. Welche Möglichkeiten sich aber durch derartige Untersuchungen ergeben, dürfte jedoch gerade den praktischen Arzt deswegen interessieren, weil er die seinen Kranken offenstehenden Methoden im gegebenen Fall angewendet wissen möchte.

Aus dem Gesagten ergibt sich nun, daß die folgenden Darstellungen zwangsläufig auf die vom hiesigen Sanatorium geübten Untersuchungen beschränkt bleiben sollen; dies geschieht sowohl aus dem Grunde, um den Rahmen eines Zeitschriftenaufsatzes nicht zu überschreiten, als auch aus der Überlegung, daß die hier routinemäßig ablaufenden Untersuchungen einen guten Querschnitt der für praktische Zwecke brauchbaren Methoden zu zeigen vermögen. Sie basieren nämlich auf folgenden, im Rahmen einer Lungenheilstätte täglich eine Antwort erheischenden Fragestellungen, an deren Demonstration die Aussagemöglichkeiten der Lungenfunktionsanalyse gezeigt werden sollen:

1. Liegen restriktive, anatomisch oder funktionell bedingte, einengende Störungen vor?

Eine Antwort auf diese Frage gibt die **Spirometrie** in ihrer speziellen Form der Volumetrie. — Das hierzu erforderliche Gerät, in der einfachsten Form als Spirometer, dann auch als Spirograph im offenen oder geschlossenen System mit laufender Registrierung wohl allgemein bekannt, gestattet es, die Vitalkapazität (VK), das Atemvolumen (AV) sowie das inspiratorische und exspiratorische Reservevolumen (IRV und ERV) zu messen. Auf die Mitarbeit der zu untersuchenden Person ist hierbei nicht zu verzichten, doch geben Mehrfachbestimmungen meist einen guten Anhaltspunkt für die wirklich vorliegenden Werte oder zeigen, wenn die Einzelbestimmungen jeweils weit und inkonstant differieren, daß von seiten des Patienten ein objektives Messen sabotiert wird. Es ist sehr wichtig, die gefundenen, aktuellen Werte mit einem Faktor zu multiplizieren, um die gemessenen Volumina auf Lungenverhältnisse, d. i. Wasserdampfsättigung und 37° C (BTPS) zu bringen und damit direkt vergleichbar zu machen. Diese kleine Rechenarbeit ist auf keinen Fall entbehrlich, denn wie das in Tab. 1 in der 3. Spalte beigefügte Beispiel zeigt, können die Differenzen bei einer hier mit 4000 cm³ angenommenen VK in Abhängigkeit von der Temperatur erheblich sein. (Der Faktor ist eigentlich, natürlich, nicht nur temperatur-, sondern auch druckabhängig. Die Druckkomponente kann jedoch, da minderbeeinflussend, vereinfachend fortgelassen werden.)

Tabelle 1

t°	F	bei (angenommen) jeweils gemessenen 4000 cm³ VK
18	1,113	4452
19	1,108	4432
20	1,102	4408
21	1,096	4384
22	1,091	4364
23	1,085	4340
24	1,080	4320
25	1,075	4300
26	1,068	4272

Faktor F zur Reduktion gemessener Lungenvolumina auf BTPS-Bedingungen bei P = 760 mm Hg

Die gewonnenen Werte müssen nun noch in Beziehung gesetzt werden zu den individuell gültigen Sollwerten, um einen Anhaltspunkt über ihre relative Größenordnung zu haben. Über die Sollwerte hat es lange Zeit erhebliche Diskussionen gegeben. Vor allem ist die Frage umstritten gewesen, auf welche körperlichen Merkmale (z. B. Alter, Größe, Gewicht, Oberfläche, Grundumsatz) sich diese Sollwerte beziehen sollten. (S. hierzu ausführliche Tabellen und Zusammenstellungen in *Rossier, Bühlmann, Wiesinger* [9].) In den letzten Jahren haben sich die Regressionsformeln von *Baldwin* und *Cournand* (2) als sehr verläßlich erwiesen und sind mehr und mehr in allgemeinen Gebrauch gekommen. Sie lauten:

VK für Männer: (27,63 — [0,112 × Alter]) × Größe in cm,
VK für Frauen: (21,78 — [0,101 × Alter]) × Größe in cm.

Die anderen Lungenvolumina lassen sich als Teile von der VK ableiten. So beträgt das IRV 54% der VK, das AV 13% der VK und das ERV 33% der VK. Der Sollwert für das Atemzeitvolumen (AZV) ergibt sich dann aus dem Produkt von AV und der als normal angenommenen mittleren Atemfrequenz f von 15 oder 17/Min.

Hierdurch ist man nun in die Lage versetzt, die Lungenvolumina in ihren prozentualen Abweichungen von den Sollwerten zu beurteilen. Dabei sind Abweichungen nach oben hin ohne spezielle Aussagekraft. Auch nach unten hin sollte aber bedacht werden, daß Spielraum für apparativ und individuell bedingte Streuungen gelassen werden muß. Ein Abweichen nach unten bis etwa 20% ist noch als insignifikant zu werten. Sind die Einengungen der Volumina jedoch größer, so müssen restriktive Störungen der Ventilation angenommen werden. Diese können anatomisch durch einengende Prozesse aller Art im Thoraxraum bedingt sein (z. B. Zirrhosen, Ergüsse, Schwarten, einengende Operationen, Zwerchfellhochstand), sie können jedoch auch funktionell z. B. durch Schmerzen, die bei einer bestimmten Inspirationslage beginnen, hervorgerufen werden. Diese Differentialdiagnose läßt sich natürlich nicht mit den Methoden der Lungenfunktion treffen. Andererseits ist aber die wiederholte Durchführung der Volumetrie im Verlauf z. B. einer Pneumothoraxbehandlung sehr gut in der Lage, ein getreues Abbild der sich ändernden Verhältnisse zu geben. Mit der Feststellung restriktiver Veränderungen der Ventilation ist aber noch gar nichts darüber gesagt, wie weit eine leistungsbegrenzende Schädigung der Atmung vorliegt. Diese

Frage hängt von ganz anderen, noch zu besprechenden Faktoren ab.

Es soll hier noch als Verfeinerung der geschilderten Volumetrie die **Bronchospirometrie** erwähnt werden, welche die genannten Meßgrößen in jeweils einer Lunge, u. U. sogar im Bereich eines Lappens, erfassen soll. U. E. liegt jedoch ein Mißverhältnis zwischen dem hierfür erforderlichen apparativen Aufwand (ein Doppelspirometer ist praktisch unerläßlich), der den Patienten doch erheblich belästigenden Bronchialkatheterisierung und den optimal zu erhaltenden Ergebnissen vor, so daß wir die Bronchospirometrie nur in sehr dringend indizierten und speziellen Fällen anwenden.

Ein **Beispiel** soll schließlich das bisher Demonstrierte verdeutlichen:

Nr. 1544, HH. H., ♂, 48 Jahre, 175 cm groß „erhebliche Verschwartung der linken Pleura nach rezidivierender Pleuritis exsudativa 1945/46".

	Meßwert	Sollwert	Abweichung
VK	2730	3900	— 30%
IRV	1430	2105	— 30%
AV	430	505	— 15%
ERV	870	1290	— 35%
f	23		
AZV	9867	8000	+ 20%

Funktionsanalytische Diagnose: Restriktive Störungen mäßigen Ausmaßes durch Pleuraschwarte.

2. a) Liegt ein Emphysem vor?

Obwohl die Frage von seiten des behandelnden Arztes in dieser Art formuliert wird, ist es nicht möglich, sie ausschließlich mit den Mitteln der Lungenfunktionsprüfung zu beantworten. Das liegt daran, daß zu ihrer Beantwortung eine Art indirekter Volumetrie, nämlich die **Messung des Residualvolumens** (RV) herangezogen wird. Wenn nun zwar auch in den allermeisten Fällen eine Vergrößerung des Residualvolumens, d. h. derjenigen Luftmenge, die willkürlich nicht mehr exspiriert werden kann, mit einem Emphysem identifiziert werden kann, so ist dieser Schluß jedoch nicht obligat, da die gleiche volumenmäßige Vergrößerung z. B. auch bei einer Zystenlunge und grundsätzlich bei jedem Vorliegen einer Vergrößerung desjenigen Volumens, das unter der Linie der normalen und konstanten Ruheexspiration liegt, festgestellt werden kann. Allerdings handelt es sich in den allermeisten Fällen, bei denen eine Vergrößerung des RV gemessen wird, tatsächlich um ein Emphysem.

Das Prinzip der Methode beruht auf folgender Überlegung: Wenn in ein geschlossenes Spirographensystem von bekanntem Volumen (V_{Sp}) eine gewisse Menge eines an der Atmung nicht teilnehmenden Gases (im allgemeinen hat sich hierfür ein Edelgas, z. B. Helium, bewährt) gegeben wird, so kann man die zunächst resultierende Konzentration (c_1) dieses Gases im Spirographen mit Hilfe einer Wärmemeßkammer, die in einem Nebenschluß des Spirographenkreislaufes liegt, bestimmen. Wenn nun an das geschlossene Spirographensystem ein unbekanntes Volumen (V_u) mit der gleichen Gaszusammensetzung wie vor Zugabe des Heliums im Spirographen angeschlossen wird, in welches das Helium diffundiert, so kann man nach erfolgter Durchmischung eine neue, geringere Konzentration (c_2) des Heliums in der Wärmemeßkammer messen. Nun kann das unbekannte Volumen (V_u) durchaus dasjenige Lungenvolumen sein, welches nach Anschließen des Spirographen an den Patienten auf der Höhe eines Exspiriums unterhalb der in Ruhe ziemlich konstant bleibenden Ruheexspirationspunkte liegt. Das ist aber erstens das bereits erwähnte ERV und zweitens das Residualvolumen RV; beide können zu dem Begriff des „funktionellen RV" zusammengefaßt werden. Ausgangspunkt der rechnerischen Überlegung ist nun, daß das erste Produkt aus Volumen und Konzentration im Spirographensystem dasselbe sein muß wie später nach Anschluß des fRV an das System, also:

$$V_{Sp} \cdot c_1 = (V_{Sp} + fRV) \cdot c_2 \qquad (1)$$

Da V_{Sp} bekannt ist, c_1 und c_2 durch Messung ebenfalls genau bestimmt, ist nach zweckmäßiger Umwandlung der Ausgangsgleichung die Rechnung verhältnismäßig einfach.

$$V_{Sp} + fRV = \frac{V_{Sp} \cdot c_1}{c_2}$$

$$fRV = \frac{V_{Sp} \cdot c_1}{c_2} - V_{Sp}$$

$$= \frac{V_{Sp} \cdot c_1}{c_2} - \frac{V_{Sp} \cdot c_2}{c_2}$$

$$= \frac{V_{Sp} \cdot c_1 - V_{Sp} \cdot c_2}{c_2}$$

$$fRV = \frac{V_{Sp} (c_1 - c_2)}{c_2} \cdot F \qquad (2)$$

Nicht vergessen werden darf zum Schluß der bereits bekannte Faktor F zur Umrechnung auf BTPS-Bedingungen. Und das RV gewinnt man dann durch Subtraktion:

$$RV = fRV - ERV \qquad (3)$$

Aus der letzten Gleichung ergibt sich, daß auch das exspiratorische Reservevolumen einen wesentlichen Einfluß auf die Bestimmung des Residualvolumens besitzt. Insbesondere erklärt sich daraus die Tatsache, daß das Residualvolumen als Differenz zum funktionellen RV abhängig ist von der Körperlage. Es gibt Differenzen von einigen Hundert Millilitern je nachdem, ob das Residualvolumen in liegender oder aufrechter Haltung des Patienten festgestellt worden ist. Zweckmäßigerweise ermittelt man daher seine Größe in halbliegender Stellung und erhält damit auch ein gewisses Mittelmaß.

Mit zunehmendem Lebensalter ist auch eine Zunahme des Residualvolumens zu beobachten. Und zwar beschränkt sich diese Zunahme nicht nur auf das absolute Maß, sie kann auch relativ im Verhältnis des RV zur Totalkapazität (TK = VK + RV) festgestellt werden. Es ist daher einerseits zweckmäßig, die Sollwerte grundsätzlich nicht wie die der anderen Volumina auf Teile der VK, sondern auf Prozent der TK zu beziehen. Und dabei ist der Normwert in den Lebensabschnitten von

15 bis 35 Jahren mit 20%
36 bis 55 Jahren mit 25%
über 55 Jahren mit 30%

anzunehmen. Dies geht aus Untersuchungen von *Kaltreider* (8) hervor, der die Größe des RV in Abhängigkeit vom Lebensalter beobachtete.

Da nun aber die Totalkapazität abhängig ist von dem wechselnden RV, dieses seinerseits aber in Hundertteilen eben der TK ausgedrückt ist, müssen für die schnelle Ermittlung der Sollwerte kurze Berechnungen aufgestellt werden, in denen

TK bzw. RV in Beziehung gesetzt werden zu der in diesem Zusammenhang einzig bekannten Größe, der VK. Am Beispiel der TK sei dies dem Interessierten gezeigt:

$$TK = VK + RV \qquad (4)$$

$$RV = \frac{a}{100} \cdot TK \quad \text{(a: nach Lebensalter 20, 25 oder 30)} \qquad (5)$$

$$TK = VK + \frac{a \cdot TK}{100}$$

$$= \frac{100\ VK}{100} + \frac{a \cdot TK}{100}$$

$$= \frac{100\ VK + a \cdot TK}{100}$$

$$100\ TK = 100\ VK + a \cdot TK$$

$$100\ TK - a \cdot TK = 100\ VK$$

$$TK\ (100 - a) = 100\ VK$$

$$TK = \frac{100\ VK}{100 - a} \qquad (6)$$

In ähnlicher Weise ergibt sich für RV:

$$RV = \frac{a \cdot VK}{100 - a} \qquad (7)$$

Die durch die Lungenfunktion ermöglichte Antwort auf die Frage, ob ein Emphysem vorliege, muß sich also nun ausweichend darauf beschränken, festzustellen, in welcher Höhe das Verhalten des Residualvolumens ermittelt wurde. Ob dann eine evtl. gemessene Vergrößerung des Residualvolumens als Emphysem zu deuten ist, muß dem behandelnden Arzt überlassen werden. — Bezüglich des Schweregrades eines durch Vermehrung des RV ermittelten Emphysems wäre zu sagen, daß ein RV

von 30 bis 40% der TK als beginnendes, leichtes
von 40 bis 50% der TK als mittelschweres
von über 50% der TK als schweres

Emphysem in grober Annäherung beurteilt werden kann.

Und hier die Fortsetzung des begonnenen Beispiels Nr. 1544:

	Meßwert	Sollwert	
RV	1627	1300	37% der TK
TK	4355	5200	— 15%

F u n k t i o n s a n a l y t i s c h e D i a g n o s e: „Leichte Erhöhung des Residualvolumens."

2. b) Liegen V e r t e i l u n g s s t ö r u n g e n vor?

Unter Verteilungsstörungen werden solche ventilatorischen Störungen verstanden, die eine ungleichmäßige Belüftung der Lunge verursachen. Praktisch handelt es sich meist um Stenosen in den Luftwegen (z. B. Zirrhosen, aber auch raumbeengende Prozesse) oder auch um schlecht beatmete Lungenpartien infolge partieller Immobilisierung des Thorax (z. B. nach Operationen, bei Schwarten, Phrenikuslähmungen).

Die Feststellung solcher Verteilungsstörungen kann aus der Analyse der Heliumkurve erfolgen. Die in der Abb. 1 gezeigte Heliumkurve stellt ja nichts anderes als den Konzentrationsabfall des Heliums im Spirographensystem durch Diffusion in das fRV dar. Im Prinzip handelt es sich also um die Verdünnungskurve eines Gases. Und diese Kurve folgt normalerweise (wie praktisch alle kontinuierlichen Verdünnungskurven im biologischen oder auch chemischen und physikalischen Milieu) dem Gesetz einer Exponentialfunktion. Überträgt man nun diese Kurve — eine gleichmäßige Atmung und damit von hier aus ungestörte Verdünnung vorausgesetzt — auf semilogarithmisches Papier, indem z. B. die Konzentrationen in gleichen Zeitabständen gemessen und eingetragen werden, muß sich eine von links oben nach rechts unten abfallende Gerade ergeben. Ist dies der Fall, so folgte die originale Heliumverdünnungskurve einer echten Exponentialfunktion, so können Störungen des Verdünnungsvorganges nicht vorliegen, so können Verteilungsstörungen ausgeschlossen werden. Andernfalls lassen sich meist zwei Gerade erkennen: nach initialem, steilerem Abfall folgt ein deutlicher Knick, und eine flachere Gerade schließt sich an. Das ist dann das Zeichen dafür, daß die Verdünnungskurve gestört wurde, daß keine reine Exponentialfunktion vorliegt, daß Verteilungsstörungen vorhanden sind. Wenn man nun noch die Volumina für die anfängliche Gerade bis zum Knick und für die folgende Gerade vom Knick an analog der Bestimmung des RV berechnet, hat man einen Anhaltspunkt für den gut belüfteten Anteil der Lunge und die volumenmäßige Größe des schlecht belüfteten Anteils. Normalerweise darf der schlecht belüftete Anteil 1000 cm³ nicht übersteigen.

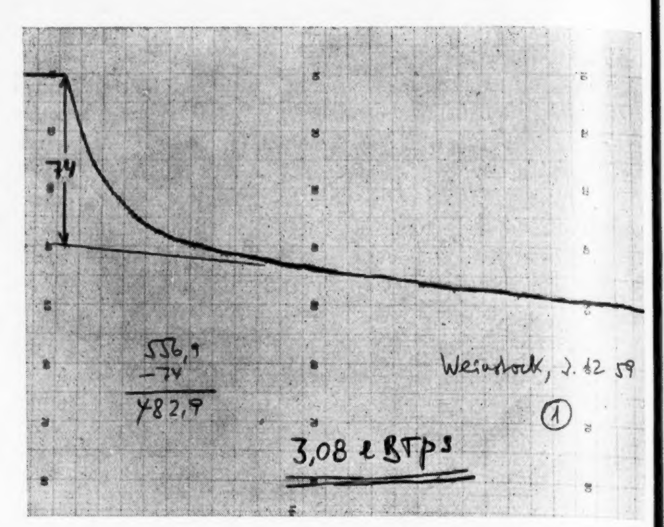
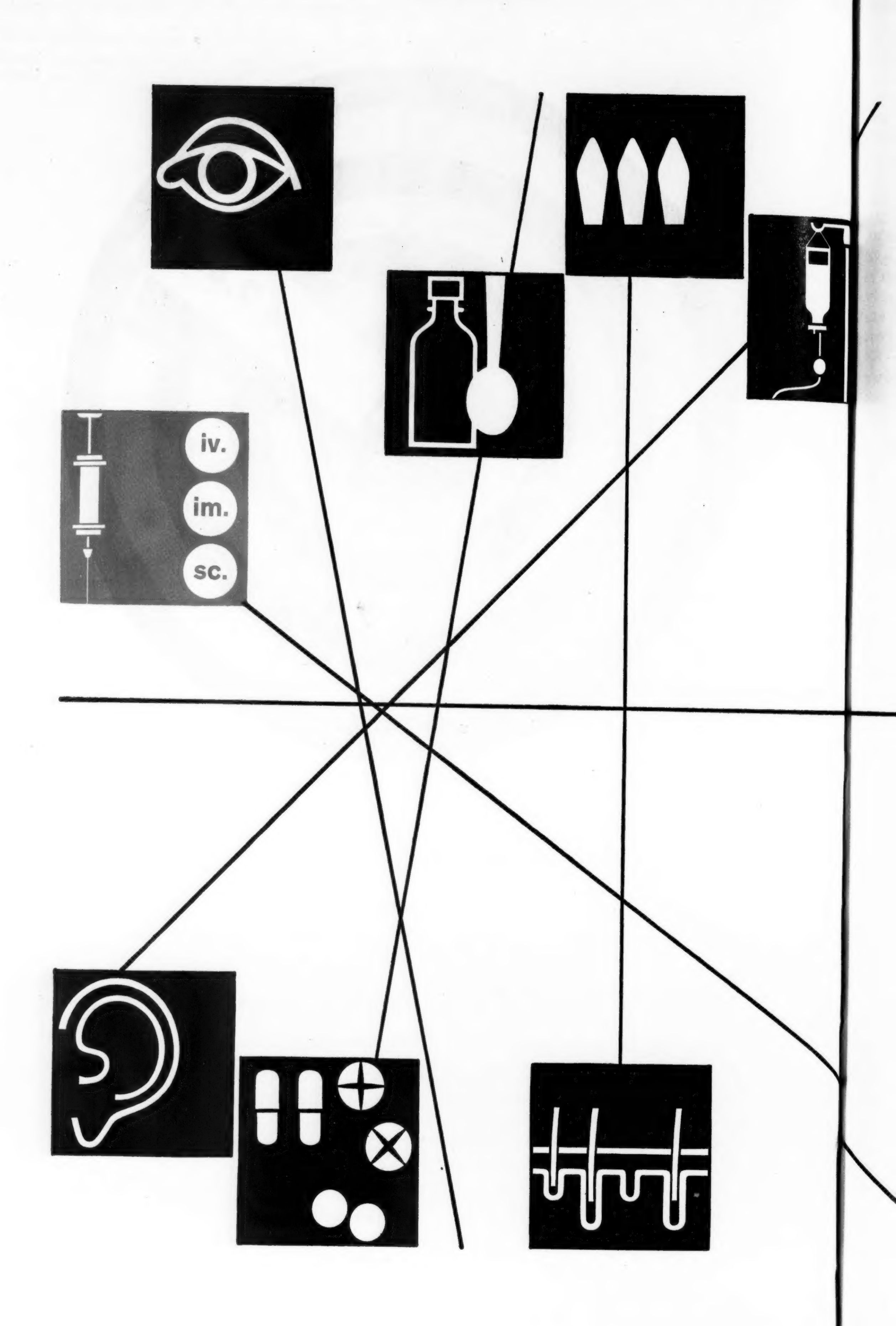


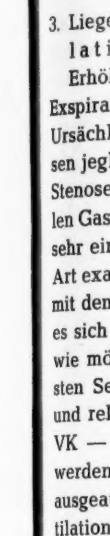
Abb. 1: Heliummischkurve bei der Bestimmung des fRV. (Die Kurve ist nach links extrapoliert, um den wahren Konzentrationsabfall zu erhalten.)

Die geschilderte Methode, die sich eng an das Vorgehen von *Briscoe* (4) anlehnt, hat den Vorteil großer Einfachheit, vor allem aber erfordert sie lediglich eine zusätzliche Analyse der bereits vorhandenen Kurve für die Residualvolumenbestimmung, wenn diese mit der Edelgasmethode durchgeführt wurde. Sie ist allerdings nicht anwendbar bei Patienten, die ungleichmäßig geatmet haben, weil in diesen Fällen die Zahl der Atemzüge (und damit der eigentliche „Motor" für die Durchmischung) in der Zeiteinheit nicht gleichmäßig ist.

Die gestellte Frage, ob Störungen in der intrapulmonalen Gasverteilung vorliegen, kann im allgemeinen also sehr exakt beantwortet werden.

Das unter 1.) und 2.a) begonnene Beispiel kann an dieser Stelle nicht vorteilhaft weiterdemonstriert werden, da die Übertragung der in Abb. 1 wiedergegebenen Heliummischkurve auf halblogarithmisches Papier eine Gerade wiedergab, Verteilungsstörungen also ausgeschlossen werden konnten.


iv.
im.
sc.



3. Liegen obstruktive Störungen der Ventilation vor?

Erhöhungen des Strömungswiderstandes, vorwiegend bei der Exspiration, führen zu obstruktiven Störungen der Ventilation. Ursächlich kommen hierfür Spasmen der Bronchen und Stenosen jeglicher Genese in Frage. Unter Umständen sind derartige Stenosen ja schon durch die Untersuchung der intrapulmonalen Gasverteilung (s. 2. b) erfaßt worden. Es gibt aber noch eine sehr eindrucksvolle Methode, um obstruktive Störungen jeder Art exakt zu erfassen. Es ist dies der **Atemstoßtest**, der zumeist mit dem Namen *Tiffeneau* (10) verbunden wird. Dabei handelt es sich darum, nach maximaler Inspiration die VK so schnell wie möglich zu exspirieren. Das exspirierte Volumen der ersten Sekunde (schnellaufendes Kymographion!) wird absolut und relativ zur Höhe der VK gemessen. Mindestens 70% der VK — darüber sind sich sämtliche Autoren einig, teilweise werden sogar 80% verlangt — müssen in der ersten Sekunde ausgeatmet sein, sonst ist das Vorliegen von obstruktiven Ventilationsstörungen anzunehmen.

Es ist dies ein recht einfacher, aber wichtiger Test, der vor allem bei Bronchitikern, Emphysematikern, besonders aber bei Asthmatikern derartige Störungen aufzeigt. Dabei weisen Werte des Atemstoßes unter 50% der VK in der ersten Sekunde auf bereits erhebliche Schweregrade der Strömungswiderstände hin.

In Beispiel Nr. 1544 lauten die Werte:

	Meßwert	Sollwert	Abweichung
Atemstoßtest	64% der VK	80% der VK	— 20%

Funktionsanalytische Diagnose: Geringe obstruktive Störung der Ventilation (Erhöhung des exspiratorischen Strömungswiderstandes).

4. Ist die alveoläre Ventilation beeinträchtigt?

Die bisher geschilderten Antworten auf die den behandelnden Arzt interessierenden Fragen geben zwar Anhaltspunkte dafür ab, ob und in welcher Richtung gegenüber den jeweils erörterten Sollwerten Veränderungen vorliegen; es ist mit ihnen aber noch gar nichts ausgesagt, wie sich derartige Veränderungen auf den eigentlichen Sinn der Atmung, den Gasstoffwechsel, auswirken. Es ist ja durchaus denkbar, daß selbst mit (nicht allzu großen) Abweichungen der Volumina zur negativen Seite hin und mit einem bereits (als mittelschwer) festgestellten Emphysem durchaus der für eine normale Lebensführung, vielleicht sogar auch für mehr oder weniger beträchtliche körperliche Leistungen erforderliche Gasstoffwechsel durchgeführt werden kann. Denn gerade Funktionssysteme von derartig vitaler Bedeutung, wie beispielsweise das der Atmung, sind ja mit erheblichen Reserven angelegt. Mit der jetzt gestellten gezielten Frage, ob denn die alveoläre Ventilation verändert oder normal sei, nähern wir uns in der Schilderung also einer anderen Sicht: die Atmung wird jetzt vom Erfolg her beurteilt.

Einige **atemphysiologische Vorbemerkungen** sind zu diesem Problem an dieser Stelle unerläßlich:

a) Unter alveolärer Ventilation versteht man denjenigen Anteil an der Gesamtventilation, der wirklich den Ort des Gasaustausches, die Alveolen, erreicht. Wenn beispielsweise ein Luftvolumen V_G inspiriert wird, bleibt ja zweifellos am Ende der Inspiration der letzte Rest in Mundhöhle, Pharynx, Larynx, Trachea, Bronchen und Bronchiolen stecken, ohne überhaupt die Möglichkeit zu haben, am Gasaustausch teilzunehmen. Dieser Anteil atmosphärischer Luft — er sei mit V_D bezeichnet — verläßt also die bis zu den Alveolen liegenden Luftwege bei der folgenden Exspiration praktisch wieder unverändert. Das hier V_G genannte Atemvolumen kann also unterteilt werden in V_D (= Totraumvolumen) und V_A (= Volumen in den Alveolen). Betrachtet man die Volumina in der Zeiteinheit, so erhält man die Ventilation $\dot{V}$. Hierfür gilt natürlich dasselbe wie für die Volumina, so daß man schreiben darf:

$$\text{AZV} = \dot{V}_T = \dot{V}_{tot} = \dot{V}_D + \dot{V}_A$$

(Atemzeitvolumen) (Gesamtventilation) (Totraumventilation) (alveoläre Ventilation)

Daß nur die alveoläre Ventilation für den Effekt des Gasaustausches wesentlich ist, bedarf keiner Erläuterung. Angeführt werden muß aber, daß das Totraumvolumen und die Totraumventilation nochmals differenziert werden können in den anatomischen Totraum, der dem für die erwähnten Räume gültigen Hohlmaß entspricht, und den funktionellen Totraum, der von diesem festen Maß mehr oder weniger stark abweicht. Die Gründe dafür können hier nur angedeutet werden mit dem Hinweis, daß bei der In- und Exspiration die Verhältnisse ja nicht ganz so starr sind, wie oben geschildert, daß beispielsweise die Grenzen zwischen Luft, die noch am Gasaustausch teilnimmt, und Luft, die unverändert bleibt, nicht glatt sein können, sondern fließend sind; von atemphysiologischer Bedeutung sind jedenfalls nur der physiologische Totraum und die physiologische Totraumventilation.

b) Es ist nun zwar möglich, mit besonderen Methoden von einer Versuchsperson Alveolarluft zu gewinnen und direkt auf ihren Gasgehalt — insbesondere an CO_2 und O_2 — zu analysieren. Die Alveolarluft unterscheidet sich ja erheblich von der eingeatmeten atmosphärischen Luft, da ihre O_2-Konzentration wegen der erfolgten Diffusion ins Lungenblut abgenommen, ihre CO_2-Konzentration wegen der erfolgten Diffusion aus dem Lungenblut aber zugenommen hat. Es ist auch möglich, diese Konzentrationen laufend zu registrieren und durch entsprechende Berechnung der Flächen der erhaltenen Kurvenzüge (Planimetrie) auch die alveoläre Ventilation direkt zu messen. Diese Methoden sind jedoch zeitraubend und überschreiten wohl auch den Rahmen einer im atemphysiologischen Labor durchgeführten Routineuntersuchung.

c) *Rossier* und *Mean* (9) haben nun einen Weg gewiesen, wie die alveoläre Ventilation auf rechnerischem Wege ermittelt werden kann. Allerdings ist als Vorbedingung hierfür die Kenntnis einiger anderer Meßgrößen erforderlich: des pCO_{2A} (alveolärer CO_2-Druck) und der $\dot{V}_{CO_2}$ (exspiriertes CO_2-Volumen in der Zeiteinheit).

Diese Berechnung geht von folgender Überlegung aus: Wenn das in der Zeiteinheit exspirierte CO_2-Volumen, das ist die Kohlensäureventilation $\dot{V}_{CO_2}$ in ihrem prozentualen Anteil an der alveolären Ventilation bekannt ist, also:

$$\dot{V}_{CO_2} = \frac{x \cdot \dot{V}_A}{100} \qquad (9)$$

$$\left(\frac{x}{100} = \text{prozentualer } CO_2\text{-Anteil}\right)$$

ist die alveoläre Ventilation gegeben mit

$$\dot{V}_A = \frac{100 \cdot \dot{V}_{CO_2}}{x} \qquad (10)$$

Da sich weiterhin Partialdrucke von Gasen proportional zu ihren volumenmäßigen Anteilen verhalten, muß sich die prozentuale Menge x auch durch den entsprechenden Partialdruck der Kohlensäure in den Alveolen (pCO_{2A}) ausdrücken lassen. Da schließlich wegen der hohen Diffusionsgeschwindigkeit des CO_2 durch die Alveolenwand der arterielle Kohlensäuredruck (pCO_{2a}) dem alveolären gleichgesetzt werden darf, kann man in den aufzustellenden Formeln pCO_{2A} durch die Messung von pCO_{2a} ersetzen. Und die arterielle CO_2-Spannung läßt sich im atemphysiologischen Labor mit hinreichender Genauigkeit bestimmen. — Es muß nach dem Gesagten von folgendem rechnerischem Ansatz ausgegangen werden:

$$pCO_2 = \frac{x}{100} \cdot P$$

$$x = \frac{100 \cdot pCO_2}{760}$$

(P : atmosphärischer Druck von 760 mm Hg, auf den $\dot{V}_{CO_2}$ umgerechnet ist. Umrechnung der Atemgase erfolgt auf Standardbedingungen, 760 mm Hg und 0° C, STPD!)

Substituiert man nun x in (10) durch (11), erhält man

$$\dot{V}_A = \frac{100 \cdot \dot{V}_{CO_2}}{\frac{100 \cdot pCO_2}{760}} = \frac{100 \cdot \dot{V}_{CO_2} \cdot 760}{100 \cdot pCO_2} = \frac{\dot{V}_{CO_2} \cdot 760}{pCO_2}$$

Da $\dot{V}_{CO_2}$ aber auch auf 0° C reduziert ist, fehlt noch eine Temperaturumrechnung auf 37°, der Bestimmungstemperatur von pCO_2:

$$\dot{V}_A = \frac{\dot{V}_{CO_2} \cdot 760 \, \frac{273 + 37}{273}}{pCO_2} = \frac{\dot{V}_{CO_2} \cdot 863}{pCO_2}$$

Mit dieser zuletzt genannten Formel kann nun die alveoläre Ventilation berechnet werden, wenn $\dot{V}_{CO_2}$ und $p_{CO_{2a}}$ bekannt sind. $\dot{V}_{CO_2}$ wird in unserem Labor laufend bei der spiro-ergometrischen Untersuchung registriert (siehe hierzu 7), kann aber auch, da es sich ja um Messungen in körperlicher Ruhe handelt, von der Grundumsatzbestimmung her genommen werden. Die Messung der arteriellen CO_2-Spannung dagegen macht zwar eine Arterienpunktion erforderlich, doch ist die laufende Messung des Arterienblutes aus weiter unten zu schildernden Gründen u. E. für eine beweiskräftige Aussage der Lungenfunktion sowieso unerläßlich.

Nach Festlegung der alveolären Ventilation ist es natürlich leicht, nach (8) die funktionelle Totraumventilation und hieraus den funktionellen Totraum

$$V_D = \frac{\dot{V}_D}{f}$$

zu bestimmen.

Die Sollwerte hierfür sind mit einigem Spielraum am besten auf das Atemzeitvolumen zu beziehen; $\dot{V}_A$ soll 65% bis 75% des AZV ausmachen und $\dot{V}_D$ soll entsprechend zu 100 ergänzen. Der funktionelle Totraum liegt im allgemeinen zwischen 150 ml und 200 ml.

Für das begonnene Beispiel lauten die Werte:

($\dot{V}_{CO_2} = 293$; $pCO_2 = 34{,}3$; $f = 23$/Min.; AZV $= 9867$)
$\dot{V}_A = 7383 = 75\%$ des AZV
$\dot{V}_D = 2484 = 25\%$ des AZV
$V_D = 108$

Funktionsanalytische Diagnose: Normale alveoläre Ventilation. Normale funktionelle Totraumventilation. Funktioneller Totraum verkleinert.

5. Welche körperliche Leistung ist unter Berücksichtigung etwa vorliegender Atmungsbeeinträchtigungen noch zumutbar?

Ist mit der Frage nach der alveolären Ventilation zwar das Augenmerk der Beurteilung schon mehr auf den Erfolg der Atmung gerichtet worden, zielt die hier gestellte Frage schließlich eindeutig auf den eigentlichen Zweck der Atmung hin: die Arterialisierung des Blutes. Die Frage ist lediglich insofern schon final ausgedrückt, als die Versorgung des Blutes mit Sauerstoff ja den Zweck hat, die Oxydation im Organismus sicherzustellen und damit die zur Aufrechterhaltung des Lebens erforderlichen Energien freizustellen. Damit aber ist das Problem der Leistung angesprochen.

Zur exakten Beantwortung der hier gestellten Frage ist daher im allgemeinen auch eine **Untersuchung bei körperlicher Arbeit** am Ergometer erforderlich; gleichzeitig muß eine Spirometrie durchgeführt werden, um den laufenden O_2-Verbrauch und die CO_2-Abgabe zu registrieren. Es handelt sich dabei um analoge Verhältnisse wie bei der Bestimmung des Grundumsatzes, der ja auch eine Messung energetischer Größen, ausgedrückt in Kcal darstellt. Dabei wird der O_2-Verbrauch im Spirographen bei dem von uns benutzten Gerät (Spirograph nach *Knipping*, Aufbaustufe D) durch den Anstieg der Atemruhelage, d. h. der endexspiratorischen Punkte, gemessen. Die CO_2-Abgabe registrieren wir laufend durch eine im Nebenschluß des Spirographen liegende Wärmemeßkammer in Kompensationsschaltung (s. 7), so daß der für genaue energetische Berechnungen erforderliche respiratorische Quotient leicht für jeden gewünschten Zeitabschnitt der Untersuchung festgestellt und der energetische Aufwand (ausgedrückt in Kcal/Min.) berechnet werden kann. Subtrahiert man vom Gesamtaufwand den Grundumsatz, der zu diesem Zweck gesondert festgestellt worden ist, so erhält man den reinen Umsatz für die geleistete Arbeit, ausgedrückt in Arbeits-Kcal/Min.

Das **Beispiel** Nr. 1544 mag das Gesagte gleich in Zahlen erläutern: Bei 120 Watt Belastung am Fahrrad-Ergometer (60 U/Min):

$\dot{V}_{O_2}$ 1 686
$\dot{V}_{CO_2}$ 1 798
RQ 1,067

$$\frac{1686 \cdot 7391}{1440} = 8{,}65 \text{ Kcal/Min.}$$
$$-\ 1{,}35 \text{ Kcal/Min.}$$
$$7{,}30 \text{ Arbeits-Kcal/Min.}$$

(7391 ist der auch von der Berechnung des Grundumsatzes her bekannte, RQ-abhängige Kalorienfaktor).

Nun ist aber die Frage nach der Grenze der zumutbaren körperlichen Leistung gestellt. Hier hat sich uns als Kriterium die **blutgasanalytische Untersuchung** sehr bewährt. Ausgangspunkt ist dabei folgende Überlegung: Solange im arteriellen Blut, gleichgültig ob in körperlicher Ruhe oder bei irgendeiner Arbeit, die Blutgasverhältnisse normal bleiben, muß eine ausreichend funktionierende Lunge vorhanden sein, gleichgültig ob gesund oder nachweisbar oder unbemerkt geschädigt, gleichgültig auch, in welcher Form und in welchem Ausmaß geschädigt. Zeigen sich aber Veränderungen der Blutgaswerte zum Pathologischen hin, kann die Funktion der Lunge (normale Herz-Kreislauf-Verhältnisse vorausgesetzt) nicht mehr

als intakt angesehen werden. — Um die zu beantwortende entscheidende Frage exakt untersuchen zu können, führen wir grundsätzlich bei der gerade erläuterten Spiro-Ergographie eine Untersuchung des arteriellen Blutes durch. Das Ziel ist, die Sauerstoffsättigung (S_{O_2a}) und den Kohlensäuredruck (pCO_{2a}) unter der Arbeitsbelastung zu messen. Dabei wird die Sauerstoffsättigung hilfsweise statt der Bestimmung des

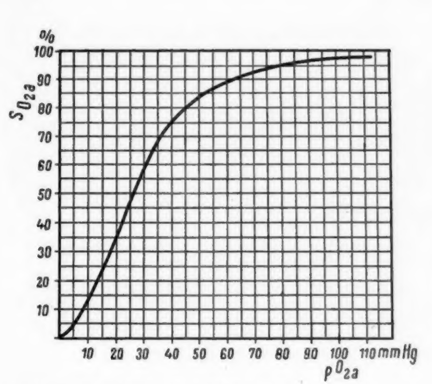


Abb. 2: Sauerstoffdissoziationskurve bei pH 7,4.

Sauerstoffdruckes herangezogen, da dessen Messung zeitraubender ist und nicht kontinuierlich durchgeführt werden kann. Auf Grund der Sauerstoffdissoziationskurve (s. Abb. 2) ergibt sich zwar, daß im oberen Bereich ein nur geringer Abfall der Sättigung einem bereits nennenswerten des p_{O_2a} entspricht. Andererseits kann man aber auch davon ausgehen: Zeigt sich ein anhaltender und wesentlicher Abfall der S_{O_2a}, so ist der Druckabfall noch wesentlich höher, insgesamt also die Bedeutung signifikanter und schwerwiegender. Ein Abfall der S_{O_2a} wird immer dann eintreten, wenn 1. entweder die alveoläre Ventilation unzureichend ist oder 2. eine Erschwerung der Diffusion durch die alveolo-kapilläre Membran vorliegt oder 3. die am Gasaustausch teilnehmende Gesamtfläche der Lunge im Verhältnis zum Bedarf des Organismus zu klein ist.

Ein Anstieg des Kohlensäuredruckes zeigt als Ursache einer sog. „respiratorischen Azidose", daß die anfallende CO_2 nicht in ausreichendem Maße abgeraucht werden kann, von dieser Seite her also eine Begrenzung der Leistung gegeben ist.

Die Sollwerte der genannten Meßgrößen betragen normalerweise für die O_2-Sättigung des Blutes 95—97%, bei reiner Sauerstoffatmung 100%. Ein Absinken unter 93% bedeutet bereits einen Abfall des p_{O_2a} auf Werte unter 70 mm Hg, einen Druck, der für eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Gewebe auf die Dauer nicht mehr genügt. — Für den Kohlensäuredruck im arteriellen Blut, dem ja, wie unter 4c) erwähnt, der alveoläre CO_2-Druck gleichgesetzt werden kann, gelten 39 mm Hg als normal. Da nun für den einzelnen Menschen folgende Gleichung gilt:

$$\dot{V}_A \cdot pCO_2 = \text{const.} \qquad (14)$$

d. h. das Produkt aus alveolärer Ventilation und CO_2-Druck konstant ist, läßt sich ableiten, daß die alveoläre Ventilation größer, also zur Hyperventilation wird, wenn der CO_2-Druck fällt, und daß umgekehrt eine Steigerung des CO_2-Druckes eine alveoläre Hypoventilation anzeigt. Dabei ist eine Hyperventilation mäßigen Ausmaßes aus der Sicht des Klinikers weniger bedenklich als eine festgestellte Hypoventilation mit entsprechender CO_2-Retention. Hier sind Werte, die oberhalb 45 mm Hg liegen, als ausgesprochen pathologisch anzusehen, und eine Leistung, bei der ein solches Ergebnis festgestellt wird, ist als Dauerleistung nicht zumutbar.

Es wird also während der Spiro-Ergographie das Arterienblut laufend untersucht. Eine in die A. brachialis nach vorheriger Lokalanästhesie eingeführte Verweilkanüle führt durch einen dünnen Kunststoffschlauch zu einem neuartigen **Küvettenoxymeter***, bei dem ein Meßauge photoelektrisch das mit einer Spritze in die Küvette gesaugte Blut auf seine Sauerstoffsättigung untersucht (s. Abb. 3). Da die Skala des

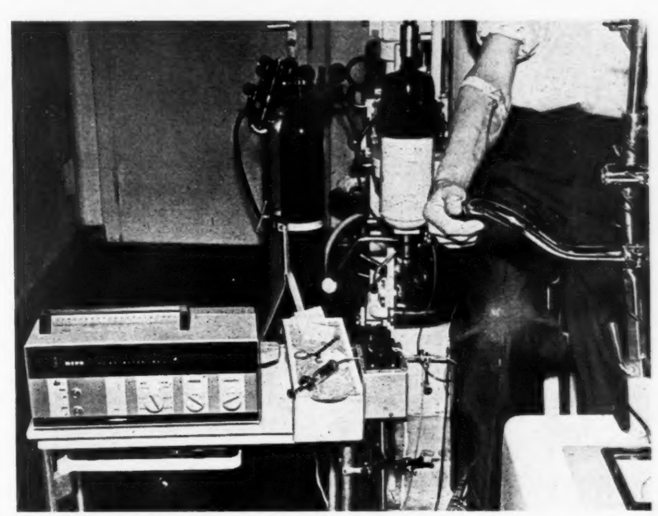


Abb. 3: Küvettenoxymeter, an A. brachialis angeschlossen.

Oxymeters direkt mit einer mittleren, relativen Eichkurve (die individuelle Eichung muß jeweils durch Untersuchung einer oder mehrerer Blutproben in einem anderen Oxymeter mit absoluter Messung erfolgen) in Prozent der $Hb\text{-}O_2$-Sättigung versehen werden kann, außerdem durch den normalen Arteriendruck bereits das Blut in Küvette und Spritze getrieben wird, sind zwei bis drei Messungen und Ablesungen in der Minute leicht möglich. Man kann somit also eine fast kontinuierliche Kurve der S_{O_2a} während der Arbeit des Probanden erhalten.

Die **Belastung** am Fahrrad-Ergometer wird nun zweckmäßigerweise so gewählt, daß sie stufenweise ansteigt. Die Dauer der Belastung in den einzelnen Stufen, z. B. 50, 75, 100 usw. Watt, muß so bemessen sein, daß jedesmal ein steady state erreicht und wenigstens eine Minute lang beibehalten wird, bevor die nächste Steigerung erfolgt. Diese Steigerungen werden aber nur so lange durchgeführt, bis sich entweder ein Abfall in der S_{O_2a}-Kurve bemerkbar macht und dessen Kontinuität sichergestellt ist oder aber die Alters-Sollbelastung erreicht ist. Ein Abfall der Kurve ist das Zeichen dafür, daß die gerade gewählte Belastung oberhalb der dem Probanden ohne Schaden zumutbaren Dauerleistungsgrenze liegt. Als noch zumutbare Dauerarbeitsleistung muß die vor Eintritt des Abfalls eingehaltene Belastungsstufe angesehen werden. Kommt es jedoch nicht zu dem erwähnten Knick in der Kurve und tritt kein Abfall ein, so wird die stufenweise Belastung bei der altersbedingten Höchstbelastung (s. 6) eingestellt, nach ausreichenden Messungen im steady state (3—4 Minuten) der Spirograph mit reinem Sauerstoff durchspült und weiterregistriert. Es kommt normalerweise zu einer vollen Aufsättigung des Blutes auf 100%. Ist das nicht der Fall, läßt sich auf das Vorhandensein kardialer oder pulmonaler vaskulärer Kurzschlüsse schließen, die durch venöse Beimischungen eine volle Aufsättigung hintertreiben.

* cc-oxymeter der Fa. *Kipp & Zonen*, Delft (Köln, Ebertplatz 19)

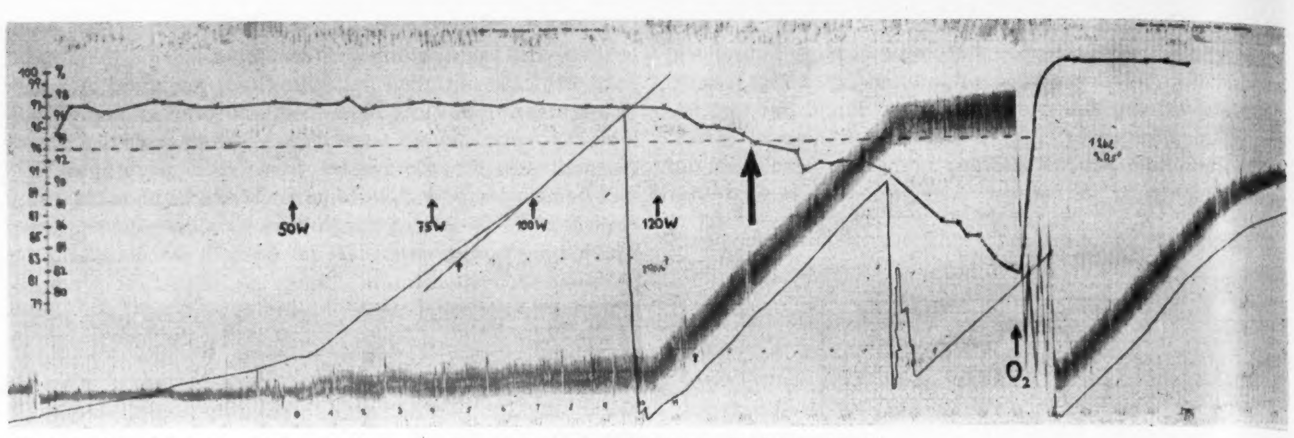


Abb. 4: Simultane Spirometer- und Oxymetriekurve. (Die Oxymetriekurve ist nachträglich von Hand eingezeichnet.)

In der Abb. 4 ist das entsprechende Beispiel dargestellt:

Bis zur Alters-Sollbelastung von 120 Watt verläuft die Kurve der S_{O_2a} horizontal im normalen Bereich. Nach Steigerung der Belastung auf 120 Watt jedoch kommt es zu einem kontinuierlichen Abfall bis auf 81%; volle Aufsättigung nach Umschalten auf reine O_2-Atmung. Der Augenblick der beginnenden Überlastung kann exakt festgestellt werden und ist in der Abb. 4 durch einen großen Pfeil gekennzeichnet. Von hier ab überschreitet die Belastung deutlich das zumutbare Maß.

Für die Bestimmung des pCO_2 müssen entsprechende Blutproben anaerob während der Untersuchung entnommen werden. Dies ist mit Hilfe einer mit Heparin durchspülten Spritze hinter der Küvette leicht durchzuführen. Wir entnehmen im allgemeinen drei Proben: während einer Zeit der Ruheatmung auf dem Fahrrad-Ergometer und bei bereits erfolgtem Anschluß an den Spirographen die erste, am Ende der Belastung unter Luftatmung die zweite und am Ende der Arbeit unter O_2-Atmung die dritte. Diese Blutproben dienen gleichzeitig der genauen Festlegung der individuellen Oxymetrieeichkurve, nach der die allgemeine, wie oben angedeutet, durch Verschiebung nach oben oder unten, d. h. Subtraktion oder Addition eines konstanten Wertes, noch korrigiert werden muß. Die eigentliche Bestimmung des pCO_2 nehmen wir nach der von *Astrup* (1) angegebenen Methode vor, bei der sich die Messung auf die Untersuchung von zwei pH-Werten beschränken kann: Es wird der pH-Wert der Vollblutprobe bei 37° C unter anaeroben Bedingungen bestimmt und dann der des bei Körpertemperatur abgetrennten, auf einen Wert von 40 mm Hg CO_2-Druck äquilibrierten und mit O_2 voll aufgesättigten Plasmas gemessen. Damit hat man folgende Meßgrößen erhalten: pH-Wert der arteriellen Blutprobe, das sog. Standardbikarbonat HCO_3^- (unter der nicht exakten Bezeichnung „Alkalireserve" leider weithin noch besser bekannt) in mMol/l und den CO_2-Druck in mm Hg. Dabei betragen die Sollwerte für den pH 7,38 bis 7,42, für das Standardbikarbonat 22—26 mMol/l, für den pCO_2 39 mm Hg, sämtlich im arteriellen Blut.

Mit diesen ermittelten Werten ist man nun in der Lage, sehr genaue **Differenzierungen** zu treffen bezüglich der **Regulation des Säure-Basen-Haushalts** im Organismus. Man kann auf Grund des Verhaltens von Standardbikarbonat, pCO_2 und pH erkennen, ob eine metabolische (= fixe) Azidose oder Alkalose vorliegt bzw. eine respiratorische (= flüchtige) Azidose oder Alkalose. Man kann sogar erkennen, ob durch das Anlaufen von Gegenregulationen diese Verschiebungen kompensiert sind oder nicht. Eine respiratorische Alkalose als Ausdruck einer alveolären Hyperventilation ist praktisch die Regel bei einem nicht völlig in körperlicher Ruhe befindlichen Probanden, z. B. bei Beginn unserer Untersuchungen vor Aufnahme der Arbeit auf dem Fahrrad-Ergometer (1. Blutentnahme!). Normalerweise kommt es dann bei körperlicher Belastung zu einer metabolischen Azidose, d. h. Vermehrung der Nichtkohlensäuren. Stellt sich aber unter Arbeitsbelastung eine metabolische Azidose plus respiratorische Azidose oder auch eine nicht kompensierte respiratorische Azidose (eine entsprechende Kompensation durch Ausbildung einer metabolischen Alkalose braucht längere Zeit) ein, so spricht das für ein Überschreiten der zumutbaren Leistungsgrenze.

Die kombinierte Beobachtung der S_{O_2a} und der geschilderten blutgasanalytischen Untersuchung gestattet dann insgesamt folgende Differenzierungen (s. Tab. 2):

Die Befunde 3, 4 und 5 sprechen dabei für pulmonale Insuffizienzformen, die eine Dauerleistung ausschließen. Und dies ist ein Kriterium, um die gestellte Frage 5 eindeutig zu beantworten.

Tabelle 2: Blutgasanalytische Kombinationen und ihre Befunde.

S_{O_2a}	normal	normal	normal	erniedrigt	erniedrigt
pCO_2	normal	erniedrigt	erhöht	normal oder erniedrigt	erhöht
Befund	normal	alveoläre Hyperventilation	alveoläre Hypoventilation	Partialinsuffizienz, Diffusionsstörungen, intrapulmonaler vaskulärer Kurzschluß	Globalinsuffizienz

Bei dem oben stets angeführten Beispiel lagen folgende Verhältnisse vor:

	In Ruhe	120 Watt	
		Ende Luftatmung	Ende O_2-Atmung
$pH_{tot\,a}$	7,330	7,296	7,271
pCO_2	34,3	39,8	42,0
HCO_3^-	17,8	18,2	18,2
	teilweise kompensierte metabolische Azidose	nicht kompensierte metabolische Azidose	respiratorische Azidose und metabolische Azidose

F u n k t i o n s a n a l y t i s c h e D i a g n o s e (unter Berücksichtigung auch der geschilderten S_{O_2a} -Kurve): Latente, bei 120 Watt belastung manifest werdende Globalinsuffizienz durch Verminderung der Atemreserven.

Z u m u t b a r e D a u e r a r b e i t s l e i s t u n g : 1,39 AKcal/Min. (= 40% der ermittelten Leistungsgrenze von 4,81 AKcal/Min.) entsprechend mittelschwerer körperlicher Arbeit, z. B. Schlosser, Dreher, Fräser, Schreiner.

Überblickt man die Aussagemöglichkeiten einer modernen Lungenfunktionsanalyse, wie sie an Hand der gestellten Fragen, die ja täglich bei unseren Patienten interessieren, geschildert worden sind, läßt sich feststellen, daß mit diesen veranschaulichten Methoden sehr wohl präzise Antworten gegeben werden können, die von der einfachen Aussage über Veränderungen der Volumina und die Bestimmung der alveolären Ventilationsverhältnisse zur Präzisierung eventuell vorhandener energetischer Leistungsbegrenzungen reichen.

S c h r i f t t u m : Astrup, P.: Scandinav. J. clin. labor. Invest., 8 (1957), S. 33. — Baldwin, E. de F., Cournand, A. u. Richards jr., D. W.: Medicine, 27 (1948), S. 243. — Bartels, H., Bücherl, E., Hertz, C. W., Rodewald, G. u. Schwab, M.: Lungenfunktionsprüfungen. Springer-Verlag (1959). — Briscoe, W. A., Becklake, M. R. u. Rose, T. F.: Clin. Sci. (1951), S. 1037. — Comroe jr., J. H., Forster, R. E., Dubois, A. B., Briscoe, W. A. u. Carlsen, E.: The Lung, clinical physiology and pulmonary functions tests. Chicago: The year book publishers (1955). — Felder, O.: Klin. Wschr., 37, 16, S. 844 bis 849. — Felder, O.: Münch. med. Wschr., 100 (1958), S. 335. — Kaltreider, N. L. et al.: J. industr. Hyg., 19 (1937), S. 163. — Rossier, P. H., Bühlmann, A. u. Wiesinger, K.: Physiologie und Pathophysiologie der Atmung: Berlin-Göttingen-Heidelberg. Springer-Verlag (1958), 2. Auflage. — Tiffeneau, R. u. Pinelli: A.: Paris méd., 37 (1947), S. 624.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. O. F e l d e r , Sanatorium Bergisch-Land, Wuppertal-Ronsdorf.

DK 616.24 - 073.173

Aus der Chirurg. Universitätsklinik München (Dir.: Prof. Dr. med. *R. Zenker*)

Die Bedeuutng der Lungenangiographie für die Erkennung und Behandlung der Lungenerkrankungen

von WERNER GRILL

Zusammenfassung: Eigene Untersuchungen zeigten, daß angiographisch Gefäßveränderungen nur im Bereich der Lungenparenchymveränderungen zu finden sind und daß vor allem die Veränderungen des Angiogramms m o r p h o l o g i s c h e r und nicht f u n k t i o n e l l e r Natur sind; insofern erlaubt die gezielte Kontrastdarstellung der Lungengefäße Rückschlüsse auf die Ausdehnung und Stärke der Parenchymveränderungen. Die selektive Angiographie ist keine diagnostische Patentlösung; sie ist aber in Ergänzung anderer Untersuchungsverfahren eine wertvolle Methode zur Analyse der den Gefäßveränderungen parallel gehenden Parenchymveränderungen.

Summary: The author's own investigations showed that, angiographically, vessel changes can be found only in the area of pulmonary parenchyma changes, and, above all, that the changes of the angiogram are of a morphological, not functional nature; in this respect, the angiography of pulmonary vessels permits one to draw conclusions as to extent and severity of parenchyma changes. Selective angiography is not a diagnostic sure-fire solution; in complementing other examinations, it is, however, a valuable method for the analysis of parenchyma changes accompanying vessel changes.

Résumé: Il résulta de recherches personnelles que l'angiographie ne permet de trouver des altérations vasculaires que dans le cas d'altérations du parenchyme pulmonaire et que, surtout, les modifications de l'artériogramme sont de nature m o r p h o l o g i q u e et non f o n c t i o n n e l l e ; la radiographie localisée des vaisseaux pulmonaires permet de conclure à la proportion et au degré des altérations parenchymateuses. L'angiographie sélective n'est pas une solution diagnostique idéale; toutefois, comme complément d'autres procédés d'examen, elle constitue une méthode précieuse pour l'analyse des altérations parenchymateuses allant de pair avec les altérations vasculaires.

Die Versuche, mit exakten experimentellen Methoden in die normale und pathologische Physiologie des Herzens und der großen Gefäße vorzudringen, reichen bis in die Mitte des vergangenen Jahrhunderts. Der Herz- und Gefäßkatheterismus wurde damals wie in den späteren Jahrzehnten unter den verschiedensten Gesichtspunkten durchgeführt.

Erst nach der ersten erfolgreichen Herzkatheterung durch *Forssmann* (1929) wurden die Verfahren der Angiokardiographie und Angiopneumographie von *de Carvalho, Moniz* und *Lima* (1931), *Robb* und *Steinberg* (1936) u. a. systematisch ausgearbeitet. — In Deutschland haben sich um die Technik der Kontrastdarstellung der Herzinnenräume und des Lungenkreislaufes besonders *Janker* (Bonn), der Arbeitskreis um *Grosse-Brockhoff* sowie *Knipping* mit seiner Schule verdient gemacht.

Die von *Bolt, Forssmann* und *Rink* (Marienheide) entwikkelte „selektive Angiographie" ermöglicht eine außerordentliche Verfeinerung der Lungendiagnostik. Mit ihr ist eine Untersuchungsmethode gefunden, die in Ergänzung anderer Verfahren die Auswertung der Veränderungen des Lungengefäßbaumes in morphologischer Hinsicht für die Diagnostik der Lungenerkrankungen gestattet, wodurch weitgehende präoperative Rückschlüsse möglich sind.

Es gibt zwei Verfahren der Lungenangiographie:

1. Die von *Forssmann* (1931), *de Carvalho, Moniz* und *Lima* (1931), *Robb* und *Steinberg* (1938) und *Löffler* (1944) ausgearbeitete Methode der Angiopneumographie, bei der das Kontrastmittel ungezielt durch den Katheter in die Lungenarterie injiziert wird.
2. Das von *Bolt, Forssmann* und *Rink* angegebene Verfahren der selektiven Darstellung der einzelnen Segment- und Lappenarterien, bei der ein Herzkatheter bis in den Gefäßabgang vorgeschoben wird.

Die Bilder der ersten Methode, der Angiopneumographie, sind wegen der verwirrenden Überlagerung der Pulmonalisäste schwer zu deuten. Trotz Verwendung größerer Mengen kommt das Kontrastmittel nur stark verdünnt im Ausbreitungsgebiet beider Pulmonalisäste an, wodurch die Kontraste leiden und eine sichere Beurteilung unmöglich wird *(Löhr)*.

Dagegen lassen sich mit der selektiven Angiographie die Segmentarterien und ihre Verzweigungen scharf und deutlich darstellen. Nur mit Hilfe der gezielten Kontrastmittelinjektion ist deshalb ein vollständiger Gefäßverschluß mit Sicherheit nachweisbar. Angiopneumographisch ist eine Gefäßstenose nicht einwandfrei von einem Gefäßverschluß zu unterscheiden.

Die Vergleiche der Bilder von Gefäßveränderungen, die zuerst mit der gezielten Segmentangiographie und anschließend mit Angiopneumographie dargestellt sind, zeigen, daß die ungezielte Kontrastmittelinjektion noch vorhandene Gefäßreste nicht abbildet, da das Kontrastmittel morphologisch stark veränderte und unter Kollaps stehende Lungenteile umfließt (*Löhr und Scholtze,* 1957). Das Anwendungsgebiet der Angiopneumographie liegt deshalb vor allem in der Diagnostik von Veränderungen der zentralen Lungengefäßabschnitte.

Bei der T u b e r k u l o s e haben *Löhr, Scholtze* und *Klinner* durch prä- und postoperative Angiogramme im Vergleich mit den klinischen Befunden sowie makro- und mikroskopischen Untersuchungen der Operationspräparate die im Angiogramm gefundenen Abweichungen analysiert. Sie konnten dabei nachweisen, daß im Angiogramm viel weitergehende Veränderungen des Lungenparenchyms aufgedeckt werden können, als dies mit den üblichen Röntgenuntersuchungen möglich ist. Diese Erkenntnis ist für die Frage der Operation, ihre Indikation und Ausdehnung von sehr großem Wert, weshalb die Lungenangiographie durch keine andere präoperative Untersuchungsmethode ersetzt werden kann. Voraussetzung für die störungsfreie Durchführung der selektiven Angiographie ist die Kenntnis der Segmentanatomie der Lunge und die Beherrschung einer subtilen Technik, um die Katheterspitze in die gewünschte Lungenarterie einführen zu können.

Bei der Ausdehnung der präoperativen Diagnostik auf die übrigen chirurgischen Lungenerkrankungen haben wir zur Schaffung morphologischer Unterlagen die bisher ausstehenden histologischen Untersuchungen durchgeführt. Ihre Ergebnisse bilden die Voraussetzungen für die richtige Deutung der Befunde im selektiven Angiogramm der Lunge.

Im pathologisch veränderten selektiven Angiogramm stehen neben Gefäßabbrüchen, Unregelmäßigkeiten der Wandstrukturen und Kalibersprüngen vor allem die Rarefizierungen verschiedener Schweregrade bis zum völligen Verlust auch größerer Seitenzweige im Vordergrund (Abb. 1).

Schematisch dargestellt, zeigt das normale Pulmonalgefäßsystem seine baumartige Aufzweigung, die kontinuierlich abnehmenden Gefäßkaliber und vor allem die komplette Darstellung des feinverzweigten terminalen Gefäßnetzes (Abb. 2).

Im pathologisch veränderten Angiogramm fallen die Rarefizierung, d. h. der starke Ausfall kleiner und mittelgroßer Gefäße, die unregelmäßigen Wandkonturen, die Kalibersprünge und die Gefäßabbrüche besonders auf (Abb. 3).



Abb. 1: Starke Rarefizierung von A[1] mit Kaliberschwankungen des Zentralgefäßes. Teilweise Abgang von Gefäßstummeln.

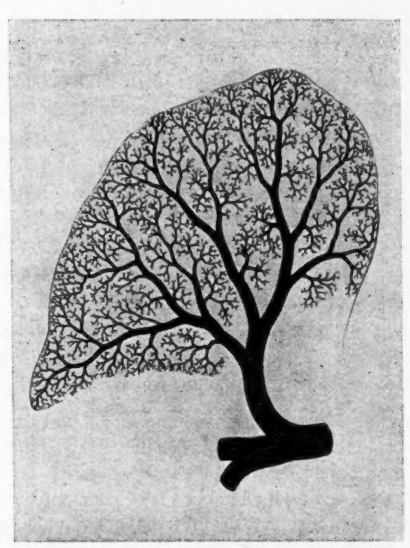


Abb. 2: Schematische Darstellung des normalen Pulmonalgefäßsystems.



Abb. 3: Schematische Darstellung des pathologisch veränderten Angiogramms.

Vergleicht man die Angiogramme mit den makroskopischen Präparateschnitten und diese wiederum mit den histologischen Bildern, so muß man feststellen, daß die Rarefizierungen durchweg im Bereich der Lungenveränderungen vorliegen, g l e i c h g ü l t i g , u m w e l c h e n P r o z e ß e s s i c h d a b e i h a n d e l t. In den fibrokaseösen Herden, den käsig-

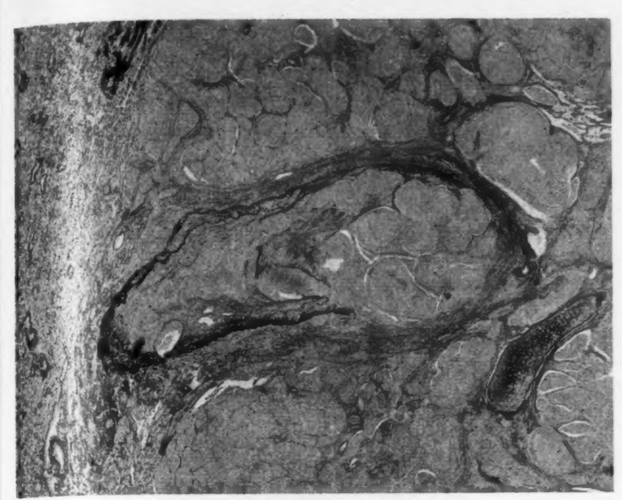


Abb. 4: Verschluß einer großen Arterie mit Wandzerstörung und intrakanalikulärer Ausbreitung durch ein verhornendes Plattenepithelkarzinom. (Elastika — *van Gieson*, Vergr. 1:10.)

pneumonischen Gebieten und den Kavernen sind die Gefäße ebenso zerstört wie im Bereich von Abszessen oder malignen Tumoren (Abb. 4).

Im Gebiet der Epitheloidzellzonen am Rande der spezifischen Herde sowie in den chronisch pneumonischen und narbig indurierten Lungenherden sind die Gefäße am stärksten verändert.

Morphologisch bestehen diese Veränderungen in völligem Verschluß der kleinen Arterien (lichte Weite 100μ bis 40μ) in Form der obliterierenden unspezifischen produktiven Endarteriitis (Abb. 5).



Abb. 5: Gefäßobliterationen in der Randzone einer Kaverne. (H. E., Vergr. 1:66.)

Bei mittelgroßen Arterien (lichte Weite 1000μ bis 100μ) besteht in den gleichen Gebieten entweder eine Obliteration durch eine unspezifische produktive Endarteriitis, oder es läßt sich eine starke Lumeneinengung, teilweise bis auf Kapillarweite, wiederum durch eine Endarteriitis nachweisen. Dabei zeigen beispielsweise mittelgroße Arterien von 250μ lichte Weite ein Restlumen von 50μ, was angiographisch praktisch einem Verschluß gleichkommt, da nach den Untersuchungen (*Löhrs*) Gefäßlumina in dieser Größenordnung sich angiographisch nicht mehr darstellen lassen (Abb. 6).

Auffallend ist, daß alle diese Verschlüsse kleiner Arterien sowie die Lumeneinengungen oder Obliterationen großer Gefäße sowohl am Rande der spezifischen Herde als auch vor allem im Bereich der chronischen Atelektasen und der fibrosierten Narbenherde des die spezifischen oder unspezifischen Herde sowie Tumorbereiche umgebenden Lungengewebes nachweisbar sind. Sie finden sich dagegen weder im Bereich ödematöser noch emphysematöser oder hämorrhagisch überschwemmter Lungenbezirke.

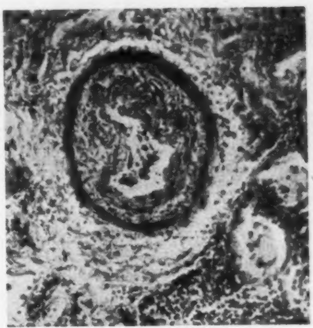


Abb. 6: Starke Gefäßeinengung in unmittelbarer Nähe eines Lungenabszesses. (H. E., Vergr. 1:80.)

Als weiteres häufiges angiographisches Symptom sind die Abbrüche und Füllungsdefekte größerer Gefäße zu beobachten. Die Gefäßabbrüche im Bereich von Tuberkulomen, Kavernen und größeren fibrokaseösen Herden werden durch den Verschluß der Gefäße durch spezifisches Granulationsgewebe hervorgerufen. Noch häufiger werden jedoch die Obliterationen wie bei Abszessen durch unspezifisches, teils rekanalisiertes Granulationsgewebe bzw. durch Thrombosen ausgelöst. Bei malignen Tumoren ist der Verschluß durch die in das Gefäßsystem eingebrochenen und sich intrakanalikulär ausbreitenden Tumormassen bedingt (Abb. 4).

Die Kalibereinengungen und Kalibersprünge finden ihre Ursache in den bei mittleren und vor allem großen Gefäßen nachweisbaren beet-, halbmond- oder ringförmigen subendothelialen Intimapolstern. Diese stellen unspezifische Intimaproliferationen dar, die teils mit, teils ohne Wandveränderungen einhergehen und das intakte Endothel lumenwärts vorschieben. Sie werden selbst bei großen Gefäßen beobachtet und zeigen in Serienschnitten stets wechselnde Form und Ausdehnung (Abb. 7). Die Kaliberveränderungen sind aber auch

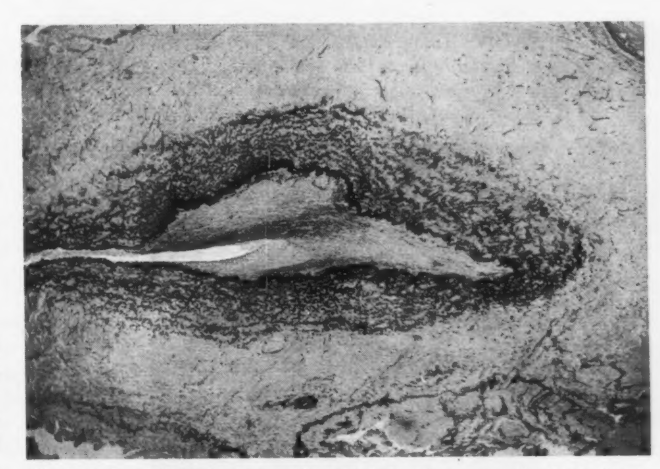


Abb. 7: Breites Intimapolster in narbig verändertem Lungenparenchymherd. (Orcein, Vergr. 1:20.)

bei großen Arterien dann vorhanden, wenn ein thrombotischer Verschluß rekanalisiert wurde, die Rekanalisation dabei so groß ist, daß sie eine angiographische Darstellung erlaubt. Darüber hinaus kann eine Kalibereinengung durch Einwuchern eines spezifischen Granulationsgewebes hervorgerufen werden.

Bei den kleinen benignen Tumoren sind nennenswerte, angiographisch ins Gewicht fallende Gefäßveränderungen kaum vorhanden.

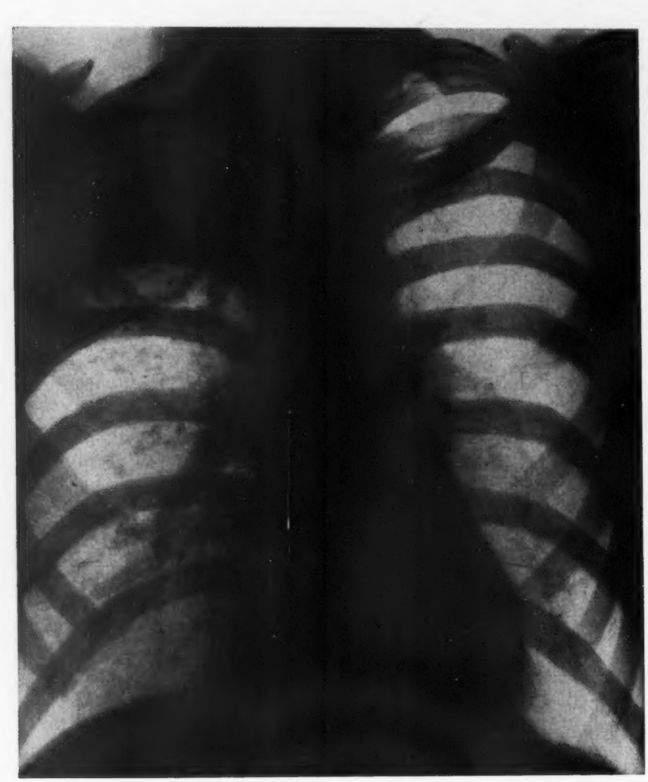


Abb. 8: Extrapleuraler Oleothorax im rechten Oberfeld.

Die klinische Auswertung dieser Beobachtungen soll an folgenden Beispielen demonstriert werden:

Fall 1:

Bei einem 34j. Mann wird wegen einer aktiven, fakultativ offenen Lungentuberkulose ein extrapleuraler Oleothorax angelegt (Abb. 8).

Das präoperative Angiogramm (Abb. 9) zeigt, daß die A^1 und A^2 durch den Kollaps in ihrer Aufzweigung auseinandergedrängt sind, was auf eine völlige Kompression von S^1 und S^2 hindeutet. In der Hauptsache sieht man nur zentrale Stümpfe.



Abb. 9: Präoperatives selektives Angiogramm: A^1 und A^2 sind durch den Kollaps auseinandergebogen. Teilweise deutliche Rarefizierung.

Auf Grund des selektiven Angiogramms mußte man eine stärkere Parenchymschädigung annehmen, weshalb der Oberlappen mit der Oleothoraxschwiele entfernt wurde. Die makro- und mikroskopische Untersuchung bestätigte die erhebliche Schädigung und damit die Dringlichkeit der Lobektomie (Abb. 10).

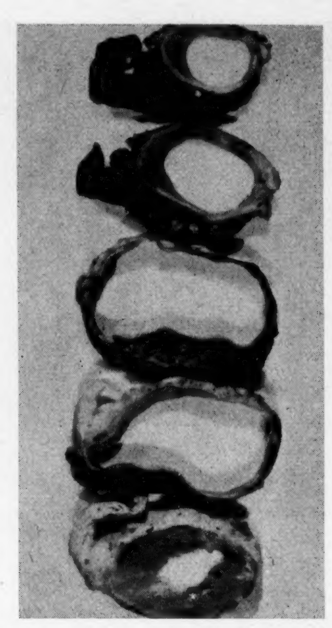


Abb. 10: Resezierter rechter Oberlappen mit der Oleothorax-Schwiele. Man erkennt deutlich den komprimierten Oberlappen mit den tuberkulösen Herden.

Fall 2:

Ein 20j. Telegraphenarbeiter erhielt von einem 11 m langen Betonmast einen erheblichen Schlag in den Rücken, wodurch ein Abriß des linken Hauptbronchus mit Totalatelektase der linken Lunge hervorgerufen wurde. 3 Monate nach dem Unfall kam er zur Versorgung des Bronchusabrisses in unsere stationäre Behandlung (Abb. 11). Da weder an Hand der Thoraxübersichtsaufnahme noch der Tomogramme etwas Bindendes über die Möglichkeit der Erhaltung der linken Lunge und der Bronchusnaht ausgesagt werden konnte, wurde eine Angiographie vorgenommen.

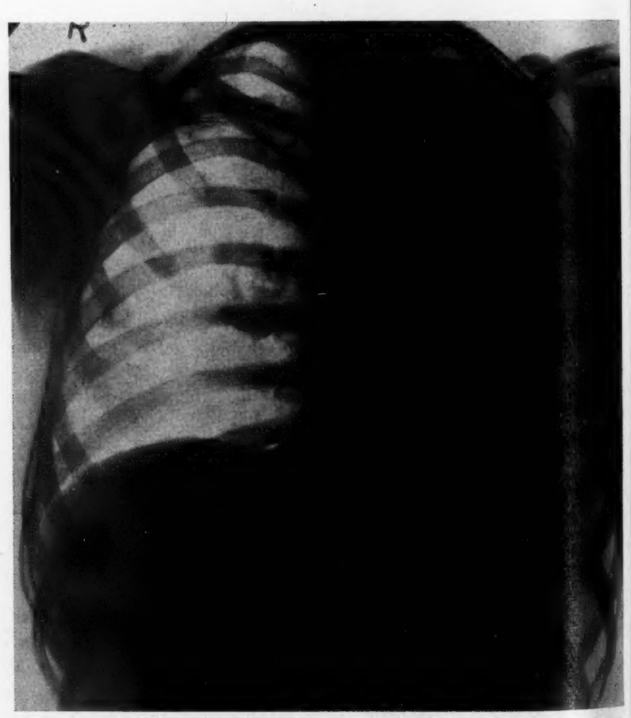


Abb. 11: Homogene Verschattung der ganzen linken Lungenhälfte durch Totalatelektase.

Das präoperative Angiogramm ergab bei verlangsamter Durchströmung eine mäßig starke Rarefizierung und öfters wechselnd starke Kaliberschwankungen. Auf Grund dieses Angiogrammes mußte man eine stärkere Parenchymschädigung annehmen und mit der Pneumonektomie rechnen.

Bei der Operation zeigte sich, daß der abgerissene linke Hauptbronchus sowohl zentral wie peripher durch Granulationsgewebe verschlossen war. Im Bereich des peripheren Teiles fand sich ein Stumpfabszeß. Außerdem konnte aus dem gesamten Bronchialsystem reichlich Eiter und Schleim abgesaugt werden. Die ganze linke Lunge fühlte sich sehr derb, chronisch-pneumonisch induriert an. Die Pneumonektomie war deshalb unumgänglich.

Das Operationspräparat (Abb. 12) zeigte auf den Schnittflächen neben den pneumonischen Bezirken zahlreiche abszedierende Herde. Die histologischen Untersuchungen bestätigten das Vorliegen der Abszesse und vor allem die stärkere Gefäßschädigung.



Abb. 12: Operationspräparat: Die ganze linke Lunge zeigt die chronisch-pneumonischen und die kleinen abszedierenden Herde.

An Hand der makro- und mikroskopischen Lungenbefunde bestand kein Zweifel, daß die Pneumonektomie durchgeführt werden mußte, da die Lunge irreparabel geschädigt war.

Fall 3:

Eine 43j. Frau litt zeitweise unter Husten und Auswurf. Bei der Klinikeinweisung bestand lediglich im latero-basalen Unterlappensegment rechts (Abb. 13) eine handflächengroße Verschattung. Die Bronchographie ergab in diesem Bezirk Bronchiektasen.

Da während der stationären Behandlung die klinischen Erscheinungen völlig zurückgingen, wollte man zunächst von einem operativen Vorgehen absehen, vor allem deshalb, weil die Kranke jeden Eingriff ablehnte, da sie sich gesund fühlte. Die zur Klärung der Befunde durchgeführte Angiographie zeigte eine erhebliche Rarefizierung im Bereich der A^8, A^9 und A^{10} mit Unregelmäßigkeit der Wandkonturen und Kaliberschwankungen. Da auf Grund dieser Veränderungen erhebliche Parenchymschädigungen anzunehmen waren, entschlossen wir uns zur Lobektomie des rechten Unterlappens. Hierbei ergab sich das Vorliegen eines Bronchusadenoms, das die erweiterten Bronchien ventilartig verschlossen und dadurch zu dem klinisch stummen Bild der Bronchiektasen geführt hatte (Abb. 14).

Fall 4:

Bei einem 64j. Kranken bestand eine Totalatelektase des linken Unterlappens durch ein bei der Bronchoskopie histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom. Die selektive Angiographie sollte zur Klärung über die Ausdehnung des Tumors und davon abhängig über das Ausmaß der Operation beitragen (Abb. 15).



Abb. 13: Handflächengroße Verschattung im Bereich des latero-basalen Unterlappensegmentes rechts.

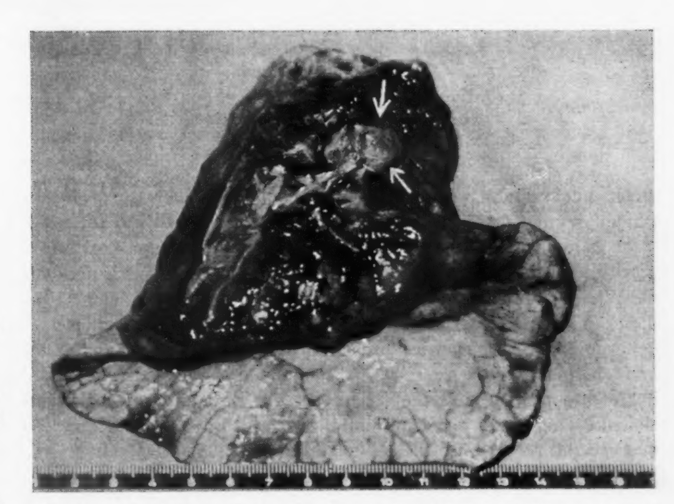


Abb. 14: Rechtsseitiger resezierter Unterlappen mit dem knapp kirschgroßen Adenom.

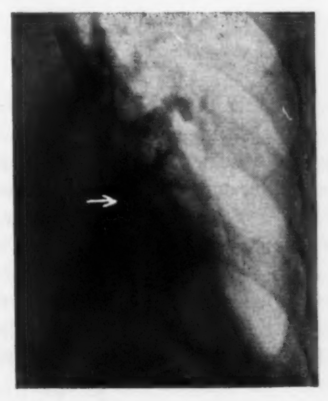


Abb. 15: Präoperatives Angiogramm mit Darstellung der Arterien zur basalen linken Segmentgruppe. Starke Lumeneinengung mit stärkster Rarefizierung, mit Kalibersprüngen und Unregelmäßigkeit der Wandkonturen.



Abb. 16: Breiter Einbruch des Karzinoms in eine große Arterie mit Teilverlegung des Lumens. Das Gewebe ist der mit dem Pfeil gekennzeichneten Stelle aus Abb. 15 entnommen. (Elastika — van Gieson, Vergr. 1:6.)

Hierbei fand sich in den basalen Segmentgruppen links am Abgang der Pars basalis eine hochgradige Lumeneinengung. Alle Gefäße waren besenreiserartig gestreckt, ganz erheblich rarefiziert, Kalibersprünge und unregelmäßige Wandkonturen deutlich. An Hand des Angiogrammes mußte man auch in der Tumorumgebung eine schwere Parenchymschädigung annehmen.

Bei der Operation fand sich das Karzinom im Unterlappenbereich. Der Hauptbronchus war frei. Wegen der ausgedehnten Veränderungen, besonders auch in der Nachbarschaft des Tumors, wurde die linksseitige Pneumonektomie durchgeführt. Die makro- und mikroskopischen Untersuchungen bestätigten die Ausdehnung der Tumorinfiltration und der Umgebungsreaktionen, weshalb nur die Pneumonektomie in Frage kam. Die starke Lumeneinengung der basalen Segmentarterie wurde durch den Einbruch des Karzinoms mit Teilverlegung des Lumens hervorgerufen (Abb. 16).

Schrifttum kann beim Verfasser angefordert werden.

Anschr. d. Verf.: Priv.-Doz. Dr. med. Werner Grill, Oberarzt der Chirurgischen Univ.-Klinik, München 15.

DK 616.24 : 616.131 - 073.755.4

Lungendiagnostische Erfahrungen mit dem Schirmbildformat 10×10*)

von F.-D. GERHARDT

Zusammenfassung: Nach kurzer Einführung wird über eigene Erfahrungen auf dem Gebiet des neuen Schirmbildformats 10×10 berichtet. Nach Darstellung röntgentechnischer Einzelheiten werden Ergebnisse von Untersuchungen über Filme und Entwickler mitgeteilt sowie auf die Wichtigkeit der Dunkelkammerarbeit hingewiesen. Es folgen Vergleichsuntersuchungen an einem größeren Filmmaterial zwischen Schirmbild- und Großformat hinsichtlich spezieller Detaildarstellung und diagnostischer Aussage. Abschließend kommen Ergebnisse, Schlußfolgerungen und Empfehlungen zur Darstellung, aus denen sich die Bedeutung des Schirmbildformates 10×10 für die Lungen- und speziell für die Silikosediagnostik ersehen läßt.

Summary: After a short introduction, a report is made on the author's own experiences concerning the new 10 × 10 size screen. A description of X-ray technique is followed by a report on the results of investigations on films and developers, and the importance of darkroom work is pointed out. Comparative investigations of a great number of films follow. These investigations covered screen size and large size as to specific presentation of details and diagnostic evidence. Finally, results, conclusions, and recommendations are presented which show the significance of the 10 × 10 size screen for lung diagnosis and especially for silicose diagnosis.

Résumé: Après une brève introduction, l'auteur rend compte de son expérience personnelle acquise dans le domaine de la radiographie à l'aide du nouveau format d'écran 10 × 10. Après avoir exposé des détails radio-techniques, il rapporte au sujet des résultats de recherches portant sur des films et des révélateurs, en insistant sur l'importance du travail dans la chambre obscure. Suivent des recherches comparatives, effectuées sur un matériel de film important, entre le format écran et celui gros plan en ce qui concerne la mise en évidence spéciale de détails et les interprétations diagnostiques. Pour terminer, l'auteur expose des résultats, des conclusions et des recommandations révélant l'importance de l'écran format 10 × 10 pour le diagnostic des poumons et tout particulièrement celui de la silicose.

Seit etwa zwei Jahrzehnten ist die Schirmbildphotographie die Methode der Wahl, um von größeren Bevölkerungsteilen ohne übermäßigen Aufwand an Zeit und finanzieller Belastung Röntgenaufnahmen herzustellen. Das Ziel dieser Untersuchungen ist, noch nicht erkannte Thoraxerkrankungen aufzudekken. Wegen der Häufigkeit und der sozialen Bedeutung steht dabei immer noch die Früherfassung der Tuberkulosekranken im Vordergrund. — Aber auch andere Erkrankungen des Brustraumes werden in zunehmendem Maße in diese Schirmbild-Diagnostik einbezogen, um rechtzeitig therapeutische Maßnahmen ergreifen zu können, z. B. bei Bronchialkarzinom, kardialen Erkrankungen usw.

Neuerdings bahnt sich jedoch in manchen Ländern mit geringer Tuberkulose-Morbidität eine Entwicklung an, die Massenuntersuchungen zugunsten von gezielten Schirmbildaktionen, die nur bestimmte Personengruppen erfassen sollen, zu verlassen. — Diese Wandlung in der Anwendung des Schirmbildverfahrens soll einerseits durch die nur noch geringe Zahl der ermittelten Neuerkrankungen bedingt sein; andererseits dürften aber auch die vieldiskutierten Einwirkungen zusätzlicher ionisierter Strahlung, wie sie bei der Anwendung der Schirmbilduntersuchungen unvermeidbar sind, daran Anteil haben. Die Anschauungen der Ex-

*) Kurzgefaßte Darstellung von Ergebnissen der Forschungsarbeiten, die in den Jahren 1956 bis 1958 mit Hilfe der Hohen Behörde in Luxemburg an der Medizinischen und Neurologischen Klinik (Chefarzt: Dr. O. *Zorn*) der Berufsgenossenschaftlichen Krankenanstalten „Bergmannsheil", Bochum, durchgeführt wurden.

perten, die sich mit diesen Fragen befassen, sind noch recht unterschiedlich, so daß bindende Richtlinien noch fehlen. Jedenfalls wird sicher der unbestreitbare Wert der Schirmbildphotographie als Suchverfahren in Ländern mit hoher Tuberkulose-Morbidität davon unbeeinflußt bestehenbleiben.

Die technische Vervollkommnung der Schirmbildeinheiten und die damit verbundene Hebung der Bildqualität hat dazu geführt, daß die Schirmbildphotographie auch in zunehmendem Maße in Gesundheitsämtern, Heilstätten und sogar im klinischen Betrieb angewandt wird. Als wesentlicher Grund für diese Verbreitung kann neben der Praktikabilität die Verringerung der Filmgestehungskosten gelten. Entsprechende Rentabilitätsberechnungen finden sich in der Literatur u. a. bei *Feindt, Schuon, Schulte,* woraus sich die Kostenersparnis bei Verwendung des Schirmbildes ersehen läßt. Die Weiterentwicklung der Photofluorographie hat jedoch eine Richtung genommen, die der Qualität den Vorzug gegenüber übertriebener Rentabilität gab. Hervorstechendes Merkmal dieser Tendenz war die stetige Formatvergrößerung. Der letzte Schritt auf diesem Wege zum Qualitätsschirmbild war die Einführung des Formats 10×10, das auf den Erfahrungen mit dem Mittelformat 7×7 aufbauen konnte. — Zum Unterschied von letzterem könnte man es ohne weiteres als **Schirmbildgroßformat** bezeichnen, denn es stellt schon einen Röntgenfilm ansehnlicher Größe dar. Zudem dürfte nun auch der Endpunkt der Formatvergrößerung erreicht sein. — Schon 1939 hatte übrigens *Janker* eine Schirmbildgröße von 9×9 als optimal bezeichnet, was genau dem Netto-Bild entspricht.

Wesentlich trug zur Verbesserung der Bildqualität die Einführung der Spiegeloptik mit der Korrektorlinse nach *Bouwers* bei, wodurch es gelang, die Lichtstärke zu erhöhen und die periphere Verzerrung zu verringern. Die Konstruktion leistungsfähiger Belichtungsautomaten brachte die erforderliche Einheitlichkeit der Aufnahmen. Zudem führte der Einbau eines motorischen Filmtransportes sowie zweckmäßiger Sicherheits- und Kontrollvorrichtungen zu erheblicher Entlastung des Bedienungspersonals. Diesen technischen Fortschritten folgte die photochemische Industrie durch Anpassung von Filmfabrikaten und Entwicklungsmethoden an die technischen Erfordernisse.

Bei dem kurz beschriebenen Stand der Schirmbildtechnik lag es daher nahe, das neue Format 10×10 hinsichtlich seiner Leistungsfähigkeit in der Lungendiagnostik, besonders aber in der **Silikose und Siliko-Tuberkulose-Diagnostik** zu erproben, da allein in der Silikoseüberwachung jährlich über 150 000 Großfilme 35×35 benötigt werden. — Weiterhin erschien die Bearbeitung dieses Gebietes deshalb wichtig, weil gerade Aufnahmen von geringgradigen und sog. fraglichen Silikosen sich besonders für solche Vergleichsuntersuchungen eignen, da es sonst kaum Lungenerkrankungen mit dieser ausgesprochenen Feinstruktur gibt. Zugleich stellt die Darstellung feiner und feinster Details hohe Ansprüche an die Güte von Schirmbildeinheiten; denn die darzustellenden Einzelheiten liegen größenmäßig im miliaren und submiliaren Bereich.

Die früher veröffentlichten Erfahrungen über die Silikosefeststellung in Technik- und Mittelformat lassen klar ersehen, daß damit zwar die Erkennung gröberer Veränderungen, aber keine einwandfreie Darstellung feiner Einzelheiten möglich ist *(Saupe, Sepke, Schulte* u. a.). Nur *Beckmann* und *Lohmann* konnten bei einem Leistungsvergleich zwischen Großfilm 35×35 und Schirmbildmittelformat einen hohen Grad von Übereinstimmung — besonders bei sog. beginnenden Silikosen — feststellen, allerdings unter speziellen technischen Bedingungen und an Hand einer kleinen Untersuchungsreihe. *Liese* bezeichnet dieses Ergebnis als „weit aus dem üblichen Rahmen herausfallend". Die qualitative Unterlegenheit des Mittelformates gegenüber den Großfilmen wird ja dadurch besonders deutlich, daß ein Qualitätsangleich durch direkte Schirmbildvergrößerungstechnik angestrebt wurde *(Fries und Liese).* Damit dürfte das für Spezialzwecke bewährte Mittelformat *(Vieten)* allenfalls für die Nachuntersuchung von bereits im Großformat 10×10 erfaßten Silikosefällen geeignet sein.

Unsere eigenen Arbeiten begannen ab Mitte Mai 1956: Die technische Ausrüstung bestand aus einer Odelca-Spiegelkamera 100 mit Motorseparator. Die Vertikalbewegung des Pat. erfolgte mit einem Heb- und Senkpodest. Als Röntgenapparate verwandten wir nur Sechsventiler, zuletzt den Tridoros 4 (alle Siemens-Reiniger-Werke). Die Fokusgrößen der 50 kW- und 30 kW-Doppelfokusröhren betrugen 2,0×2,0 und 0,3×0,3 bzw. 1,2×1,2 und 0,8×0,4 mm (Spezialanfertigung der Siemens-Reiniger-Werke) Kantenlänge.

Nach kurzer Zeit, die uns Gelegenheit gab, mit der neuen Apparatur vertraut zu werden, wurden die ersten Vergleichsserien hergestellt. Diese Ergebnisse waren recht ermutigend *(Gerhardt* und *Zorn),* was uns bewog, die Arbeiten in größerem Umfang fortzusetzen.

Zuvor war die Auflösung der Schirmbildeinheit mittels Rasteraufnahme geprüft worden. Da auf allen Aufnahmen Fein- und auch Feinstraster (21 L/cm bzw 28 L/cm) unter normalen Bedingungen abgebildet waren, konnte die von *Franke* mit 0,35 mm geforderte Mindestauflösung für die Silikosediagnostik sogar unterschritten werden. Das auf den Schirmbildaufnahmen sichtbare Feinraster gilt nach *Chantraine* als ein besonderes Gütezeichen. Unter besonderen röntgentechnischen Voraussetzungen wird übrigens der Wert von 28 L/cm noch beträchtlich unterboten *(Schuon).*

Im Verlaufe der Untersuchungen ließen sich die röntgentechnischen Möglichkeiten der Apparatur durch einen entsprechenden Umbau erheblich erweitern. Die dazu erforderlichen Anregungen und Angaben stammten von *Zorn.* Nun konnten neben p-a- und Lateral-Aufnahmen auch Schicht- sowie Vergrößerungsaufnahmen hergestellt werden. Weiter bestand jetzt die Möglichkeit, Durchleuchtungen mit Einblendung durchzuführen. — Wir haben darüber bereits an anderer Stelle berichtet *(Gerhardt u. Zorn).* Später wurde noch das Raster an der Frontplatte der Odelca befestigt, um mit verschiedenen Rasterarten und Fokussierungen arbeiten zu können. Hierdurch gelang es, das Aufnahmerepertoire um Lungenaufnahmen im Hartstrahlbereich (145 kV) und um Herzfernaufnahmen im Stehen (2 m FFA) zu bereichern.

Um alle Teilungsschärfen möglichst klein halten zu können, benutzten wir stets einen feinzeichnenden Leuchtschirm (Typ S), während die Verringerung der Bewegungsunschärfe durch die kurzen Schaltzeiten des leistungsstarken Sechsventilers garantiert war. Zur Verkleinerung der Fokusunschärfe wurde bei der üblichen Lungentechnik bei einem FFA von 90—100 cm der Mittelfokus — Kantenlänge 1,2×1,2 — vorgezogen, da er gegenüber dem größeren Fokus von 2,0×2,0 mm Ausdehnung doch die bessere Zeichenschärfe aufwies, wie sich an Hand von Vergleichsaufnahmen feststellen ließ.

Da sich nach unserer Meinung auch die Art des bei der p-a-Lungenaufnahme 10×10 verwandten Rasters auf die Bildqualität auswirkt, wurden alle späteren Aufnahmen nur noch unter Verwendung eines Feinstrasters angefertigt. Die Kontrastverbesserung zeigte sich besonders bei Aufnahmen muskulöser und korpulenter Personen, die eine erhöhte Aufnahmespannung erforderten (72—75 kV statt sonst 60—65 kV). Eine sonstige Änderung der Aufnahmedaten ergab sich dabei nicht. (50—80 ms = 20—32 mAs.)

Im weiteren Verlauf der Arbeiten konnte die modifizierte Odelca noch durch einen modernen Jontomaten vervollständigt werden, wobei die Belichtungszeiten praktisch immer unter 100 ms lagen.

Neben der Verbesserung der technischen Bedingungen und den laufenden Filmvergleichen in beiden Formaten, worüber später noch berichtet wird, waren wir bestrebt, die Dunkelkammerarbeit optimal zu gestalten; denn dadurch kann die Bildqualität erheblich

gesteigert werden, wie erst in letzter Zeit *Clarke* und *Mutter* wiederum betont haben.

Als Grundvoraussetzung zur Erzielung guter Schirmbildfilme kann die Wahl einer geeigneten Filmsorte gelten. Sie sollte neben den üblichen Anforderungen — wie Konstanz der Eigenschaften in photometrischer und mechanischer Hinsicht — vor allem folgende Merkmale aufweisen: Empfindlichkeit, Steilheit und Schleierfestigkeit. Die hohe Empfindlichkeit des Schirmbildfilmes 10×10 ist erforderlich, um kurze Schaltzeiten anwenden zu können, während die Steilheit des Filmes zur Erzielung eines guten Kontrastes notwendig ist. Dagegen spielt das Filmkorn bekanntlich im Format 10×10 keine Rolle mehr. Die Schleierunempfindlichkeit ist zur Vermeidung unnötiger Kontrastminderung eine selbstverständliche Forderung.

Auf diese wesentlichen 3 Faktoren haben wir die 3 in Deutschland im Handel erhältlichen Filmfabrikate 10×10 an Hand von vergleichenden Lungenaufnahmen geprüft, die stets unter gleichen Bedingungen angefertigt wurden. Der Beurteilung von Empfindlichkeit und Gradation lagen zahlreiche Aufnahmeserien gleicher Personen auf je 3 Filmsorten zugrunde, wobei jeweils entsprechend der Empfindlichkeit der betreffenden Filmart alle 3 Schirmbildfilme mit der gleichen Belichtung exponiert wurden. Die Feststellung der optimalen Belichtung für die einzelnen Filmfabrikate war diesem Vergleich vorausgegangen. Den Grundschleier ermittelten wir durch die Entwicklung neuer, unbelichteter Filme in 7 handelsüblichen Entwicklern für die Zeitstufen 6-16 Min. mit je 2 Min. Differenz. Alle Filme wurden stets bei völliger Dunkelheit bearbeitet. Als Ergebnis dieser umfangreichen Untersuchungen konnte festgestellt werden, daß der Agfa-Fluorapid-Schirmbildfilm 10×10 als einziger alle Anforderungen weitgehend erfüllen kann, denn er ist genügend empfindlich, ausreichend steil und recht schleierunempfindlich in allen geprüften Entwicklertypen. — Als der zweckdienlichste Entwickler erwies sich der *Gevaert 230*, der einen hohen Gammawert erbringt. Aber auch der Entwickler *Roentogen-Tetenal* zeigte für unsere Zwecke gute Eigenschaften. Beide sind übrigens neuartige Entwickler, deren hohe Entwicklungskraft auf der Substanz „Phenidon *Geigy*" beruht.

Nachdem nun alle Voraussetzungen für die Anfertigung guter Aufnahmen gegeben waren — leistungsfähige Apparatur, geeigneter Film und kontrastreicher Entwickler —, begannen wir mit der Herstellung neuer **Vergleichsserien.** Zunächst prüften wir an einem größeren Material die Übereinstimmung von gröberen Details im Großformat 35×35 und im Schirmbildformat 10×10. Es stellte sich dabei heraus, daß gröbere Strukturen und Veränderungen im Röntgenbild in beiden Formaten gleichartig zur Darstellung kamen: Infiltrate, Atelektasen, Pleuraschwarten, Kalkherde, Schwielen, Zwerchfellzipfel, Veränderungen des Herzschattens usw. Geringe Unterschiede betrafen höchstens die Form der Abbildung, die durch die unterschiedlichen Projektionsbedingungen hervorgerufen werden, da das Schirmbild nur einen Fokusleuchtschirmabstand von 90 cm gegen 180 cm FFA der Großaufnahme aufwies.

Die gemeinsame Übereinstimmung von großflächigen Details stellt jedoch noch kein besonderes Gütekriterium für das neue Format 10×10 dar. Deshalb suchten wir nach einem leicht vergleichbaren, feinen Detail, das auf beiden Aufnahmen abgebildet war. Vor allem sollte es durch eine konstante Lokalisation leicht aufzufinden und gut reproduzierbar sein. Diese Anforderungen erfüllt die auf vielen Lungenfilmen abgebildete feine Haarlinie im rechten Mittelfeld, die häufiger teilweise, seltener in ganzer Ausdehnung zwischen Hilus und Peripherie meist nach oben konvex geformt zu sehen ist. Oft erscheint sie auch doppelt, zeigt dann manchmal parallelen, aber auch konvergierenden oder divergierenden Verlauf. Es handelt sich dabei um den normalen Interlobärspalt zwischen Ober- und Mittellappen, dessen Detailgröße auf der Röntgenaufnahme im Großformat nach *Schinz, Baensch, Friedl* und *Uehlinger* kaum einen Millimeter beträgt, meist aber noch kleiner ist, wobei nur selten eine Dicke von ½ mm überschritten wird. Die röntgenologische Darstellbarkeit dieses Spaltes ist davon abhängig, ob sich die Strahlenabsorption der Pleura von der der Umgebung unterscheidet und ob der Spalt in größerer Ausdehnung von den Röntgenstrahlen orthograd getroffen wird. Da diese Voraussetzungen bei dem variablen Verlauf des Interlobärspaltes nicht immer vorhanden sein können, findet man auch nicht auf jeder Lungenaufnahme eine Abbildung, sondern nur auf einer bestimmten Anzahl derselben.

Hinsichtlich der Darstellung des als Vergleichsdetails gewählten Ober-Mittellappenspaltes legten wir einen strengen Maßstab an. Abbildungen geringer Ausdehnung, die sich von sonstigen Streifen nicht sicher abgrenzen ließen, wurden nicht gewertet. Nur einwandfreie Haarlinien haben wir als existent, fragliche als negativ angesehen. Die Auswertung war nicht immer einfach, da die Abbildung des Spaltes schon im Großformat nur Bruchteile eines Millimeters ausmacht. Im Schirmbildformat mußte man häufig zur besseren Erkennung eine etwa 2,5fach vergrößernde Lupe zu Hilfe nehmen. Besondere Schwierigkeiten entstanden dann, wenn die Abbildung des Spaltes durch Rippenschatten oder silikotische Fleckschattengruppen superponiert war. Wir haben uns jedenfalls bemüht, den Vergleich möglichst exakt durchzuführen. Das Ergebnis des Vergleichs war folgendes: Unter 1785 (100%) Filmen beider Formate bestand eine übereinstimmende Darstellung des Spaltes auf je 628 (35,2%), keine oder keine sichere auf je 1027 (57,5%). Die Filmzahl, die ein übereinstimmendes Verhalten zeigte, betrug also 1655 (92,7%). Die Anzahl der Filme, auf denen der Spalt nur im Großformat oder nur im Schirmbildformat allein sichtbar war, liegt mit je 65 (3,65%) zufällig gleich. Es ergab sich demnach eine gesamte Abweichung von 130 Filmen (7,3%).

Diese vergleichende Auswertung läßt den Schluß zu, daß die Odelca-Spiegelkamera 100 die Darstellung feinster Details in der Größenordnung des als Test verwandten Interlobärspaltes zuläßt, wie der hohe Grad der Übereinstimmung mit dem Großformat beweist. Da der Spalt im normalen Objektumfang der Lunge liegt, kann man im Schirmbild 10×10 auch eine Abbildung der Einzelheiten erwarten, die unter ähnlichen Absorptionsbedingungen etwa gleiche Größe aufweisen. Voraussetzung dafür sind natürlich eine optimale Röntgentechnik und eine gute Dunkelkammerarbeit. Die Lesung erfordert eine ausreichende Erfahrung mit diesem in der Diagnostik sonst ungewohnten Format.

Einen etwa gleichen Eindruck hinsichtlich der Darstellung feiner und feinster Details gewann *Kröker* bei Simultanaufnahmen mit der Odelca und dem Großformat. Er stellte fest, daß die Odelca für die Abbildung solcher Einzelheiten absolut geeignet ist.

Der Prüfung der speziellen Detaildarstellbarkeit wurde ein diagnostischer Leistungsvergleich angeschlossen, der sich auf je 1181 Filme erstreckte. Diese Aufnahmen stammten fast ausschließlich von Personen, die zur Überwachung der Tauglichkeit für Untertagearbeiten untersucht werden mußten. Dazu kamen noch einige Einstellungsuntersuchungen (Anleger). — Nach Art der Zusammensetzung des Vergleichsmaterials war zu erwarten, daß vorwiegend die röntgenologische Darstellung geringer Veränderungen auf ihre diagnostische Übereinstimmung in beiden Formaten überprüft werden konnte; denn es handelte sich meist um jüngere Bergleute mit relativ kurzer Staubexposition. In Silikosegraden ausgedrückt, entfielen auf 0, X und eben I etwa ⅔ aller Filme, d. h. die Mehrzahl der Aufnahmen betraf die Gruppen, deren genaue Einstufung schon im Großformat in vielen Fällen nicht immer einfach ist.

Um den personellen Fehler möglichst klein zu halten, wurden alle Filme beider Formate getrennt und in ausreichenden zeitlichen Abständen nacheinander befundet. Jede Serie kam dabei je dreimal zur Durchsicht. War die Beurteilung des Ein-

zelfilmes bei jeder Betrachtung stets gleich, so stand die endgültige Diagnose (3/0) fest, bei Differenzen mußte die überwiegende Einstufung (2/1) als die richtige = mittlere angesehen werden. Wir haben uns bemüht, den Vergleich unter möglichst gleichmäßigen Bedingungen durchzuführen, um alle störenden Faktoren weitgehend auszuschalten. Die Betrachtung der Schirmbildfilme erfolgte durchweg mit einer Handlupe von etwa 2,5facher Vergrößerung.

Um den „menschlichen Fehler" in der Reproduzierbarkeit der Filme nicht zu groß werden zu lassen, wurden nur 3 Grade aufgestellt:

1. Keine Silikose = 0,
2. fragliche Silikose = X,
3. sichere Silikose = +.

Vor dem Vergleich hinsichtlich der diagnostischen Aussage beider Formate mußte erst die Einheitlichkeit in den Formaten selbst festgestellt werden. Sie betrug im Großformat nach 3 getrennten Lesungen für die einheitliche Beurteilung (3/0) 70,3% und für die mittlere (2/1) 29,7%, während die entsprechenden Zahlen im Schirmbildformat 71% bzw. 29% lauteten.

Bei den diagnostischen Durchsichten hatte sich ergeben, daß eine Reihe von Filmen in einem oder oft auch in beiden Formaten qualitativ unzureichend war, was als weiterer Unsicherheitsfaktor in die Untersuchung eingegangen wäre. Es war daher notwendig, diese Filme — es handelte sich um je 75 = 6,35% der Gesamtfilmzahl — aus der weiteren Auswertung herauszulassen.

Nunmehr lagen dem diagnostischen Vergleich im Format 35×35 und 10×10 je 1106 Filme zugrunde. Die gesamte Übereinstimmung der einheitlichen und mittleren Einstufung lag bei 934 von 1106 Filmen hinsichtlich der diagnostischen Aussage über den Silikosegrad, was einem Trefferergebnis von 84,45% entspricht. Differenzen um eine Gruppe fanden sich bei 172 Aufnahmen = 15,55%. Dabei waren die Filme 97mal im Schirmbild und 75mal im Großformat um eine Gruppe höher eingestuft. Bei den Filmen, die nach der alten, aber noch gültigen Nomenklatur den Silikosestufen I und darüber zugeordnet werden müßten, gab es in der Übereinstimmung der mittleren Beurteilung überhaupt keine Abweichungen.

Schließlich wurden nochmals alle die Röntgenaufnahmen, die nach getrennter Beurteilung in beiden Formaten jeweils eine einheitliche Einstufung (3/0 zu 3/0) fanden, miteinander verglichen. Dabei kamen alle Filme, die nur in einem oder auch in beiden Formaten eine überwiegende (mittlere) Diagnose erzielt hatten, in Fortfall. Es zeigte sich, daß diese Bedingung auf 597 Filme zutraf. Unter diesen lag der Prozentsatz der völligen Übereinstimmung (z. B. XXX zu XXX) bei sogar 93,5, während Abweichungen (z. B. XXX zu +++ usw.) nur in 6,5% auftraten. Die Streuung war nach beiden Seiten recht gleichmäßig.

Auf Grund unserer Untersuchungen und der angeführten Filmvergleiche sind nachfolgende **Schlußfolgerungen** erlaubt:

1. Die allgemeine Lungendiagnostik (Lungenübersichtsaufnahme) mittels Schirmbildformat 10×10 ist der im Format 35×35 weitgehend ebenbürtig, wenn alle Voraussetzungen für optimale Aufnahmequalität und sachkundige Auswertung gegeben sind.

2. Eine gewisse Einschränkung betrifft die einwandfreie Beurteilbarkeit des Sinus phrenicocostalis, die im Großformat in vielen Fällen besser ist als im Schirmbildformat, besonders bei Personen mit pyknischem Thorax. Bei diesen rückt der Sinus zu weit in die Bildperipherie und ist häufig nicht mehr ausreichend dargestellt oder gar abgeschnitten, obwohl das Format richtig ausgenutzt ist. Bei normalgroßen Brustkörben besteht kein nennenswerter Unterschied. Ähnliches gilt in manchen Fällen für die Abbildung der Lungenspitzen, auch wenn bei der Aufnahme die Röhre leicht gekippt wird.

3. Der Vergleich eines feinen Einzeldetails (Lappenspalt), der hinsichtlich bestimmter röntgenologischer Kriterien in beiden Formaten in Beziehung gesetzt werden konnte, zeigt keine grundsätzlichen Unterschiede in der Qualität der Abbildung oder in der übereinstimmenden Häufigkeit.

4. Die Reproduzierbarkeit der Diagnose bei Röntgenaufnahmen, die zur Silikosefeststellung angefertigt wurden, ist bei Mehrfachlesung in beiden Formaten praktisch gleich groß.

5. In der Silikosediagnostik lassen sich alle sicheren Silikosen im Schirmbildformat 10×10 einwandfrei abbilden und feststellen. Damit kann u. E. das Großformat 35×35 für die Nachuntersuchung als entbehrlich angesehen werden.

6. Fragliche Silikosen sind in beiden Formaten etwa gleich schwer beurteilbar und erfordern in vielen Fällen zur Erleichterung und Verbesserung der Diagnose die Anfertigung zusätzlicher Spezialaufnahmen. Die Auswertung solcher Schirmbilder, auf denen fragliche Silikosen abgebildet sind, ist allerdings bedeutend mühsamer und zeitraubender, selbst wenn man entsprechende Erfahrung in diesem Format voraussetzt.

7. Bei sehr kontrastreicher Entwicklung des Schirmbildes neigt der Auswerter — besonders in den unteren Silikosegraden — leicht zu höherer Einstufung.

Abschließend darf noch an einen zutreffenden Ausspruch von *Franke* erinnert werden. Er konnte 1951 mit Recht sagen: „Das Röntgenbild ist schön, aber teuer; man kann es auch billiger haben, dann ist es aber nicht mehr so schön." Bei dem heutigen Stand der modernen Schirmbildtechnik kann man diesem abgewandelten Aphorismus jedoch nur eine bedingte Bedeutung zumessen. Zwar ist das Schirmbild 10×10 gegenüber den kleinen Formaten auch teurer geworden; es braucht aber unter besten Voraussetzungen einen Vergleich mit dem Großformat hinsichtlich Schönheit und diagnostischer Aussage kaum mehr zu fürchten.

*

Inzwischen sind weitere Erfahrungen auf dem gleichen Gebiet von *Bernard, Herrenschmidt* und *Bonnaud, Kröker* und *Schulte* mitgeteilt worden, die unserer Auffassung in praktisch allen Punkten entsprechen.

Schrifttum kann beim Verf. erfragt werden.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Frank-Dieter Gerhardt, Facharzt für innere Krankh., Bad Mergentheim, Wolfgangstr. 12, Dr. Hollersche Kuranstalt.

DK 616.24 - 073.755

Aus der Abteilung für Lungenkrankheiten (Chefarzt: Dr. med. W. *Matzel*)
des Bezirkskrankenhauses Halle-Dölau (Ärztl. Direktor: Dr. med. K. *Vogel*)

Zur klinischen Diagnose schwartiger Pleuratumoren

von WALTHER MATZEL

Zusammenfassung: Während der vergangenen 2 Jahre kamen 11 Pat. mit primären schwartigen Pleuratumoren zur Beobachtung. 3 dieser Fälle werden beschrieben. — Bei Fieberfreiheit auftretende und allmählich sich verstärkende konstante Brustkorbschmerzen müssen Verdacht auf Vorliegen eines Malignoms der Pleura erwecken, auch wenn der Röntgenbefund zunächst eine entzündliche Pleuraerkrankung oder eine postpleuritische Schwarte nahelegt. Die Behinderung der Atemexkursion der erkrankten Seite sowie deren äußerlich oder röntgenologisch nachweisbare Schrumpfung sind führende Symptome.

Bronchographisch stellen sich die basalen Unterlappensegmentbronchien wurzel- oder korkzieherartig gekrümmt dar. Bei Fortschreiten des Prozesses werden sie zudem zylindrisch erweitert. Die auf Grund der vorgenannten Symptome und Befunde dringend erhobene Vermutung auf Vorliegen einer tumorösen Pleuraerkrankung kann zytologisch weitgehend gestützt werden, wenn es gelingt, Zellmaterial aus der verdickten Pleura selbst zu gewinnen. Wir verwenden hierzu eine einfache Punktionskanüle.

Summary: In the past two years, 11 patients with primary callous pleuro-tumours were under observation. Three of these cases are described. — Constant thoracic pains which occur without fevour and increase gradually should raise the suspicion of malignant pleura, even if the X-ray suggests at first an inflammatory pleura disease or a post-pleuritic callosity. The prime symptoms are hinderance of respiratory excursion of the diseased side as well as a shrinking of the side which can be shown externally and radiologically.

Bronchographically, the basal lower lobe of the bronchi segments appear to be curved like roots or cork-screws. If the process progresses, they are also enlarged cylindrically. The urgently raised suspicion, based on the symptoms and findings mentioned above, for the existence of a tumourous pleura illness can be largely supported cytologically if it is possible to obtain cell material from the thickened pleura itself. For this purpose, we use a simple puncture canula.

Résumé: Au cours des deux années précédentes, onze malades atteints de tumeurs pleurales primaires et couenneuses furent soumis à l'observation. L'auteur décrit 3 de ces cas. — Des douleurs permanentes de la cage thoracique se manifestant sans être accompagnées de fièvre et s'intensifiant peu à peu, doivent obligatoirement faire naître le soupçon de l'existence d'une tumeur maligne de la plèvre, même quand l'exploration radiologique semble indiquer tout d'abord la présence d'une affection pleurale inflammatoire ou d'une prolifération couenneuse post-pleurétique. La gêne de la fonction respiratoire du côté atteint, de même que la contraction, extérieurement et radiologiquement démontrable, constituent des symptômes directeurs.

Bronchographiquement, les bronches basales du segment du lobe inférieur ont un aspect de torsion comparable à celui d'une racine ou d'un tire-bouchon. Au cours de l'évolution du processus, il présentent ensuite une dilatation cylindrique. Le soupçon qui s'impose impérieusement en présence des symptômes et des constatations susnommés, en ce qui concerne l'existence d'une affection tumorale de la plèvre peut, dans une très large mesure, être étayé cytologiquement, si l'on réussit à prélever des cellules sur l'épaississement pleural lui-même. L'auteur utilise à cette fin une simple canule à ponction.

Primär bösartige Pleuraprozesse treten als Mesotheliome und Sarkome auf. Häufiger als die primären Geschwülste sind sekundär maligne Erkrankungen, die ihren Ursprung vor allem in Geschwülsten der Lunge, der Mammae und der Genitalorgane der Frau haben. — Sowohl primäre wie sekundäre tumorige Pleuraerkrankungen können

1. als isolierte Knoten,
2. in Form multipler (parietale und viszerale Pleura offenbar gleichzeitig befallende) Herde und
3. als diffus schwartige Prozesse auftreten.

Die Entstehung von Pleuraergüssen ist dabei eine zwar häufige, aber keineswegs zwangsläufige Erscheinung. — Die Diagnose von Pleuratumoren bereitet immer wieder Schwierigkeiten. Fehlbeurteilungen leiten sich zunächst aus dem Vorhandensein eines Pleuraergusses ab. Bei Feststellung desselben wird eine entzündliche Pleuraerkrankung auch deshalb diagnostiziert, weil die Ergüsse Exsudatcharakter haben, meistens serös (und nicht blutig) sind und weil sie damit makroskopisch denen bei exsudativer Pleuritis gleichen. — In anderen Fällen imponiert klinisch vor allem die Brustkorbschrumpfung, welche auf eine Schwarte hinweist. Die Schwierigkeit der Unterscheidung eines schwartigen Malignoms der Pleura von einer chronischen Entzündung oder einer postpleuritischen Schwarte gibt Veranlassung zu nachstehender Mitteilung.

Eigene Beobachtungen:

Fall 1: *Walter H.*, geb. 27. 5. 01 (Krkbl. Nr. 126/59)

Im Aug. 1957 traten Stiche in der linken Brustkorbhälfte auf. Es wurde zunächst eine Interkostalneuralgie angenommen. Im Nov. 1957 ergab dann eine Röntgenuntersuchung eine „linksseitige Rippenfellentzündung". Fieber sei nicht aufgetreten. Der weitere Verlauf bestätigte diese Diagnose nicht, weshalb am 23. Jan. 1958 Einweisung zur differentialdiagnostischen Klärung erfolgte. — Es bestanden zu diesem Zeitpunkt ziehende Schmerzen im linken Brustkorb.

Befund (auszugsweise): Guter Ernährungs- und Kräftezustand. Linke Thoraxhälfte massiv klopfschallverkürzt, schleppt bei der Atmung nach. Atemgeräusch (AG) links abgeschwächt bis aufgehoben. BSR: 22/44 n. W. Blutbild (Bb.): 101% Hb., 6400 Leukozyten, davon 4% Eos., 1% Stbk., 66% Segmtk., 19% Lympho. und 10% Mono. — Röntgenologisch (Abb. 1) zeigt sich eine pflaumengroße Verdichtung

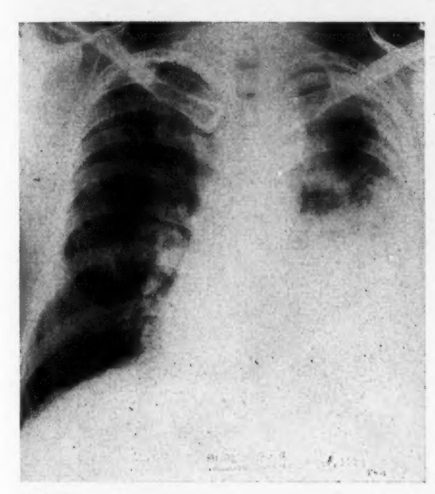


Abb. 1



Abb. 2

im medialen linken Obergeschoß. Lungenunter- und Mittelgeschoß sind gleichmäßig dicht verschattet. Es ist zudem ein bis zur Spitze aufsteigender Brustwandbegleitschatten festzustellen. Das Bronchogramm (Abb. 2) zeigt die basalen Segmentbronchien zusammengedrängt, hochgestaucht und leicht korkzieherartig gewunden; Füllung von Subsegmentbronchien fehlt. — Die Pleurapunktion ergibt ein seröses Exsudat mit uncharakteristischem Zellgehalt. Der drin gende Verdacht auf Vorliegen eines Tumors wird schließlich durch das Auffinden atypischer Zellverbände erhärtet, die aus der verdickten Pleura selbst mittels Punktion gewonnen wurden (Abb. 3).

Es erfolgte auswärts Strahlenbehandlung. In stark reduziertem Allgemeinzustand kam der Pat. im Januar 1959 erneut zur Aufnahme. Er verstarb 3 Wochen später. Die Autopsie (Patholog. Inst. der Univ. Halle/S., Direktor: Prof. *Bruns*) ergab ein faserbildendes kataplastisches Retothelsarkom der linken Pleura als Grundleiden einer dann ausgedehnten Metastasierung.

Fall 2: *Herbert F.*, geb. 7. 10. 21 (Krkbl. Nr. 1784/58)

Pat. berichtete, im März 1956 ohne Fieber an linksseitiger Lungen- und Rippenfellentzündung erkrankt gewesen zu sein. Seitdem habe er Schmerzen im linken Brustkorb. Im Januar 1957 sei eine Verschwartung festgestellt worden. In letzter Zeit hätten Brustkorbschmerzen und Luftmangel zugenommen. — Am 17. März 1958 erfolgte Aufnahme zur stat. Untersuchung.

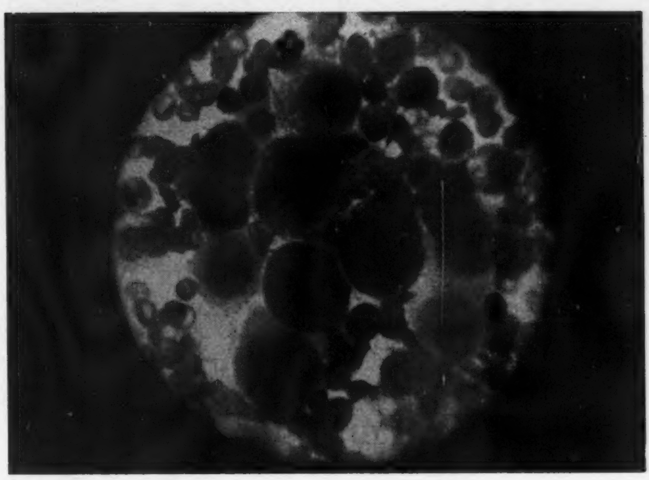


Abb. 3

Befund (auszugsweise): Ausreichender Ernährungs- und Kräftezustand. Linke Schulter steht tiefer als die rechte. Linke Brustkorbhälfte bleibt bei der Atmung zurück, sie ist massiv klopfschallverkürzt. AG über der linken Seite aufgehoben. BSG: 22/35 n. W. Bb.: 115% Hb., 10 500 Leukozyten, davon 2% Eos., 60% Segmtk., 35% Lympho. und 3% Mono. — Röntgenologisch (Abb. 4) zeigt sich der

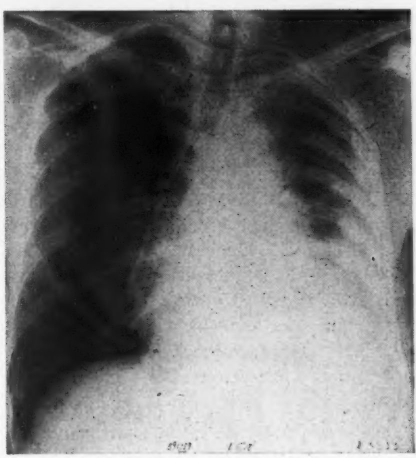


Abb. 4

knöcherne Brustkorb links gegenüber rechts eingeengt. Das linke Zwerchfell ist von einer diffusen Verschattung, die das linke Lungenmittel- und Untergeschoß einnimmt, nicht zu trennen. Es findet sich außerdem ein breiter bis zur oberen Thoraxapertur aufsteigender Brustwandbegleitschatten. — Das Bronchogramm (Abb. 5) der linken



Abb. 5

Seite läßt die basalen Unterlappensegmentbronchien leicht korkzieherartig gewunden erscheinen. Ein auf Bronchialtumor hinweisender Füllungsabbruch findet nicht statt.

Bei der Pleurapunktion durchsticht man einen derben Widerstand. Hinter demselben findet sich ein klar-seröses Exsudat, dessen Zellgehalt uncharakteristisch ist. Die daraufhin mittels Punktion der schwartig verdickten Pleura selbst erzielte Gewinnung von Zellmaterial (Abb. 6) ergänzt die dringende Vermutung auf Vorliegen eines Pleuratumors zur Diagnose desselben.

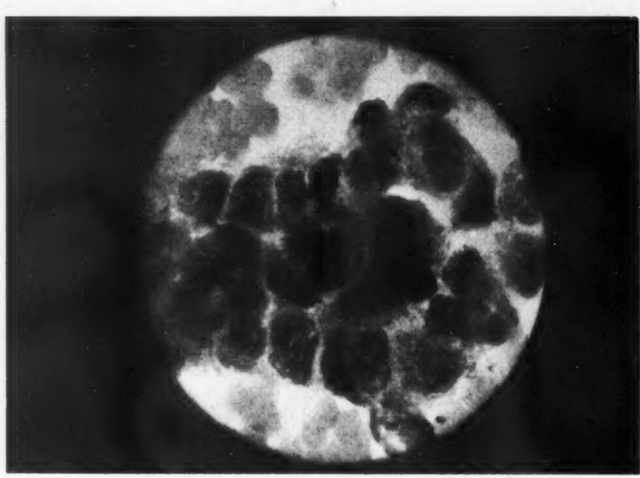


Abb. 6

Der Pat. verstarb im Sommer 1958 zu Hause, wohin er seinem Wunsch entsprechend entlassen worden war.

Fall 3: *Anna D.*, geb. 9. 6. 92 (Krkbl. Nr. 3140/58)

Seit Okt. 1957 verspürte die Pat. Schmerzen in der linken Brustkorbhälfte. Nach vergeblichen Bemühungen, die Schmerzen zu lindern, erfolgte im Januar 1958 eine Röntgenuntersuchung, bei der man eine linksseitige Rippenfellentzündung feststellte, obwohl Fieber nicht beobachtet worden war. Es erfolgte daraufhin Einweisung zur stationären Behandlung am 12. Febr. 1958. — Pat. klagte zu diesem Zeitpunkt über allgemeine Mattigkeit, Inappetenz und heftige Schmerzen in der linken Brustkorbhälfte.

Befund (auszugsweise): Der linke Brustkorb ist weniger gewölbt als der rechte. Er bleibt bei der Atmung zurück. Es findet sich eine Klopfschallverkürzung links über dem Lungenmittel- und Untergeschoß mit Aufhebung des Atemgeräusches. BSG: 22/47 n. W., Bb.: 96% Hb., 7800 Leukozyten, davon 3% Eos., 72% Segmtk., 21% Lympho. und 4% Mono. — Die Röntgenaufnahme (Abb. 7) zeigt den

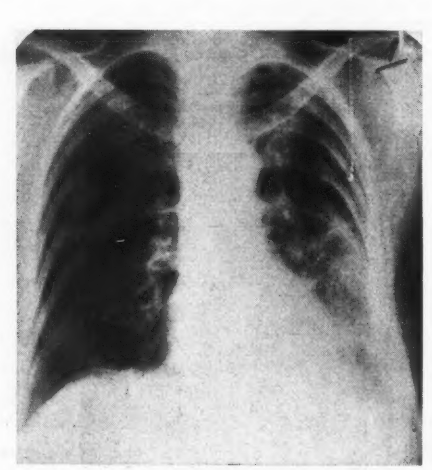


Abb. 7

knöchernen Brustkorb links eingeengt. Lungenmittel- und Untergeschoß sind milchig getrübt mit streifigen Einlagerungen. — Das Bronchogramm (Abb. 8) zeigt vollständige Füllung auch der Subsegmentbronchien der linken Seite. Die basalen Unterlappensegmentbronchien sind aber auch hier wurzelartig gewunden. Die Pleurapunktion ergibt keinen Erguß. Der Tumorverdacht kann auch in diesem Fall durch entsprechende Zellverbände gestützt werden, die aus der verdickten Pleura gewonnen sind (Abb. 9).

Die Pat. verstarb am 9. Aug. 1958. Autoptisch (Patholog. Inst. der Univ. Halle/S.) wurde ein linksseitiges Pleuramesotheliom mit ausgedehnter Metastasierung vorgefunden.



Abb. 8

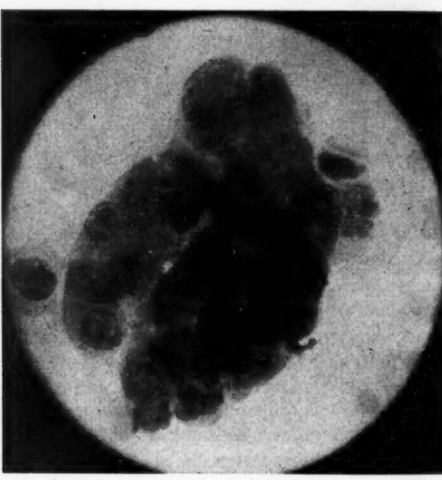


Abb. 9

Die vorbeschriebenen 3 Krankheitsfälle demonstrieren klinische Beobachtungen, wie sie während der vergangenen zwei Jahre auch an 8 weiteren Kranken in gleicher Art erhoben werden konnten. Symptome und Befunde sind typisch für schwartige primäre Pleuramalignome. — Führend in der **Anamnese** ist der Brustkorbschmerz in Form von Ziehen, Stechen oder Brennen. Er führte die Patienten zum Arzt, erwies sich immer wieder als unbeeinflußbar und gab schließlich zur röntgenologischen Untersuchung Veranlassung. *Schamarin, Gavini* und andere Autoren weisen auf dieses Symptom bei Pleuramesotheliom hin. (*Heymer* empfiehlt dieserhalb die Gabe von Morphiumpräparaten.) Im ganzen muß der Brustkorbschmerz als anamnestisches Leitsymptom angesehen werden. — Eine zweite anamnestisch wichtige Feststellung ist die der Fieberfreiheit im Gesamtverlauf. Diese bekommt besonders dann Gewicht, wenn rein röntgenologisch eine entzündliche Pleuraerkrankung (Pleuritis) angenommen werden

soll. Wie *Sattler* sahen auch wir tuberkulöse Pleuritiden, die sich schleichend entwickelten, also ohne wesentliche Temperatursteigerungen entstanden, in letzter Zeit häufiger. Trotzdem muß das Fehlen von Angaben über Fieber in der Anamnese immer Anlaß zu diagnostischer Skepsis sein, vor allem dann, wenn sich — aus den Umständen überraschend — ein ausgedehnter Pleuraprozeß findet.

Dem Brustkorbschmerz und dem Fehlen fieberhafter Zustände vom Auftreten der Schmerzen bis zur stationären Aufnahme gesellte sich in unseren Fällen ein **typischer äußerer Untersuchungsbefund** zu: Die befallene Brustkorbhälfte schleppte entweder im Inspirium deutlich nach oder war schon äußerlich sichtbar weniger gewölbt als die gesunde Seite.

Dieser Befund mußte um so mehr auffallen, als Angaben über überstandene Rippenfellentzündungen mit Ausnahme der Beobachtung 2 fehlten. Tatsächlich haben wir Brustkorbschrumpfungen ähnlich denen, wie sie durch die besprochenen Pleuratumoren hervorgerufen wurden, nur als unerwünschte Folge der Pneumothoraxbehandlung Lungentuberkulöser gesehen.

Der Röntgenbefund ist uncharakteristisch, wie auch die immer wiederkehrende irrtümliche Annahme des Vorliegens von Pleuritiden beweist.

BSG und Blutbild ließen auch in 7 anderen hier nicht beschriebenen Fällen keinen Schluß auf die vorliegende Grundkrankheit zu. — Ein weiterer 8. Fall kam kürzlich mit weit fortgeschrittenem, die Brustwand infiltrierendem Prozeß zur Aufnahme. Hier war die BSG extrem beschleunigt.

Zum weitgehenden Ausschluß eines Bronchialkarzinoms als Primärtumor wurde in allen Fällen ein **Bronchogramm** angefertigt. In den vorbeschriebenen Beobachtungen fällt deren Ähnlichkeit auf. In allen Fällen fanden sich die basalen Unterlappensegmentbronchien wurzel- oder leicht korkzieherartig gewunden. Sie wirkten gelegentlich von kaudal nach kranial gedrängt. Der fortgeschrittene Prozeß führte darüber hinaus auch zur Bildung von Bronchiektasen. — Diese Befunde sind offenbar charakteristisch für die beschriebenen Tumoren. Sie sind teils Folge des Einwachsens des Tumors in die Lunge, teils dürften sie ihre Ursache in der Schrumpfung mit Traktionswirkung auf die Bronchien haben.

Konstanter und zunehmender Brustkorbschmerz, fehlende Angaben über Fieber in der Anamnese, Brustkorbschrumpfung und charakteristischer bronchologischer Befund haben uns in allen Fällen auf die Pleurageschwulst hingewiesen. Die Diagnose wurde aber letztlich erst durch **zytologische Untersuchungen** gesichert. Deren Bedeutung lag dabei nicht in der „Zytodiagnostik" sui generis, sondern in der Ergänzung anderer Befunde mit dem Ergebnis des mit klinisch-internistischen Methoden synoptisch geführten Tumornachweises.

Der zytologischen Untersuchung von Pleuraergüssen wurde während der letzten Jahre erhöhte Aufmerksamkeit gewidmet. *Bergquist, Gavini, Masenti et Coll., Kubašta* und *Ressl, Simeček* u. a. haben auf deren praktische Bedeutung hingewiesen. Die zytologische Befundung von Pleuraergüssen gehört heute sicher ebenso zu den routinemäßigen diagnostischen Verfahren wie die Prüfung des Eiweißgehaltes derselben, die Feststellung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und die Anfertigung eines differenzierten Blutbildes. — Auf Art und Schwierigkeit der Interpretation zytologischer Befunde kann im Rahmen der gestellten Thematik nicht eingegangen werden. Es sei in diesem Zusammenhang auf *Aderhold* und *Siering, Grunze, Hornstein, Mohr, Mohr* und *Többen* und auf *Sinapius* und *Vollhaber* besonders hingewiesen.

Im Gegensatz zu andersartigen Erkrankungen versagte die zytologische Befundung der Ergüsse bei schwartigen Pleuratumoren ausnahmslos. Unter Berücksichtigung der anatomischen Gegebenheiten erscheint dies verständlich. Es handelt sich hierbei um tumorös infiltrierte, die Lunge mantelförmig umgebende Schwarten, die mehrere Zentimeter dick werden können. Ergüsse bilden sich hierbei vor allem auf dem Wege der Stauung. Eine Abschilferung von Tumorelementen in einen Pleuraerguß hinein, wie sie bei disseminiert-knotigen Prozessen fast notwendig ist, kann hier nicht stattfinden. Man ist daher gezwungen, Material aus der verdickten Pleura selbst zu gewinnen. *Mestitz u. Mitarb.* und *Balmés et Coll.* haben Verfahren angegeben, die mittels spezieller Kanülen die Gewinnung von Gewebezylindern zur histologischen Untersuchung ermöglichen. *Sattler* hat neben der Inspektion der Pleura durch das Thorakoskop die endopleurale Gewebeentnahme unter Sicht inauguriert. — Zur Durchführung letzterer Untersuchungsmethoden fehlte in unseren Fällen der notwendige Raum zwischen parietaler und viszeraler Pleura.

Wir pflegen im allgemeinen nach sorgfältiger lokaler Anästhesie eine kräftige Punktionskanüle in die Pleuraschwarte vorzuschieben. Dann wird die Nadel rotierend bewegt und schließlich beim Vorhandensein eines Ergusses in diesen durchgeschoben. Der nun aspirierte Erguß schwemmt Material in die Spritze mit ein, das — aus der Pleura mobilisiert — zunächst in der Punktionskanüle liegen geblieben war. Der Arbeitsgang kann mehrfach (auch an verschiedenen Stellen des Brustkorbs) wiederholt werden. — Nach Zentrifugieren gewonnener Flüssigkeit wird dann das Sediment sorgfältig ausgestrichen. Ist ein Erguß nicht vorhanden, dann wird versucht, mobilisiertes Gewebe durch kräftige Aspiration wenigstens in der Kanüle festzuhalten. Letztere wird dann direkt auf einen Objektträger ausgespritzt, und das vorliegende Material ausgestrichen. Wir verwenden die Färbung nach *Pappenheim.* Die mit derselben erzielbare Beurteilbarkeit von Zellsubstraten bei Pleuraerkrankungen wird nach eigenen Untersuchungen mittels anderer Färbeverfahren nicht übertroffen.

Im ganzen ermöglichen Leitsymptome, wie Brustkorbschmerz und fehlendes Fieber in der Anamnese, auffallende klinische Befunde wie Brustkorbschrumpfung bei röntgenologischem Nachweis diffuser Verschattungen in den basalen und lateralen Lungenpartien und typische Veränderungen des Bronchialbaumes, schließlich entsprechende zytologische Substrate eine sichere Tumordiagnose.

Schrifttum: Aderhold u. Siering: Leitfaden der Nativcytomorphologie maligner Tumoren. VEB G. Fischer, Jena (1956). — Balmés, A., Salager, J., Thévenet, A. u. Guibert, H.: Montpellier méd., Sér., 3, 50 (1956), S. 224. — Bergquist, S.: Nord. med., 57 (1957), S. 547. — Gavini, R.: Acta paediat. lat. (Reggio Emilia), 11 (1958), S. 58. — Grunze, H.: Klinische Zytologie der Thoraxkrankheiten. Enke, Stuttgart (1955). — Heymer, A.: in Denning: Lehrbuch der Inneren Medizin. VEB G. Thieme, Leipzig, I (1954), S. 1016. — Hornstein, O.: Dtsch. med. Wschr., 79 (1954), S. 360. — Kubašta, M. u. Ressl, J.: Ref. Zbl. Tbk., 79 (1958), S. 297. — Mestitz, P., Punes, M. J. u. Pollard, Ce. c.: Lancet, II (1958), S. 1349. — Masenti, E. u. Gullino, D.: Chirurgia (Milano), 10 (1957), S. 375. — Mohr, H.-J.: Dtsch. med. Wschr., 74 (1949), S. 1399, S. 1463, S. 1533, S. 1765. — Mohr, H.-J. u. Többen, G.: Dtsch. med. Wschr., 77 (1952), S. 420. — Sattler, A.: Krebsarzt, 12 (1957), S. 5 u. S. 13; (1958), S. 39. — Shamarin, P. J.: Klin. med. (Moskwa), 36 (1958), S. 48. Ref. Zbl. Tbk., 79 (1958), S. 186. — Simeček, C.: Ref. Zbl. Tbk., 79 (1958), S. 297. — Sinapius, D. u. Vollhaber, H.: Beitr. Klin. Tbk., 106 (1951), S. 165.

Anschr. d. Verf.: Chefarzt Dr. med. W. Matzel, Halle (Saale) NW 21, Waldstraße 20.

DK 616.25 - 006 - 07

Aus der Heilstätte der LVA Kirchseeon, Obb. (Chefarzt: Dr. med. *Gg. Hacker)*

Die Aufgaben des praktischen Arztes bei der heutigen Tuberkulosesituation

von W. OSSWALD

Zusammenfassung: Die bayerische Landesstatistik 1958 zeigt, daß die Zahl der neuentdeckten Fälle einer aktiven Lungentuberkulose erstmals wieder leicht angestiegen ist. Weiterhin ist eine Verschiebung der aktiven Lungentuberkulose zu den höheren Altersstufen hin festzustellen. — Die Aufgaben des praktischen Arztes bei der nach wie vor höchst wichtigen Tbc.-Früherfassung, bei der Behandlung der frischentdeckten akt. Lungentuberkulose (einschl. etwaiger akuter Folgezustände, z. B. Blutung, Spontanpneumothorax) sowie bei der Nachbehandlung (nach dem Heilverfahren) werden dargelegt.

Summary: Bavarian State statistics for 1958 show that for the first time, the number of newly discovered cases of active pulmonary tuberculosis has increased again slightly. Furthermore, a shift of active pulmonary tuberculosis to the higher age groups is noted. — The tasks of the practitioner are shown in the still very important early diagnosis of tuberculosis, in the treatment of newly discovered active pulmonary tuberculosis (including eventual acute sequelae, such as bleeding, spontaneous pneumothorax), as well as in post-treatment (after the healing process).

Résumé: La statistique de 1958 du Land de Bavière montre que le nombre de cas d'une tuberculose pulmonaire active, récemment découverts, accuse pour la première fois une faible recrudescence. Par ailleurs, on constate que la tuberculose pulmonaire active affecte surtout les sujets d'âge avancé. — L'auteur expose les devoirs du médecin praticien dans le diagnostic précoce, toujours éminemment important, de la tuberculose dans le traitement de la tuberculose pumonaire active récemment constatée (y compris les séquelles aiguës éventuelles, par ex. hémorragie, pneumothorax spontané), de même que dans le traitement secondaire (consécutif au traitement thérapeutique).

Seit Einführung der Tuberkulostatika in die Behandlung der Lungentuberkulose hat die Sterblichkeit (Mortalität) stetig abgenommen. Zur Beurteilung der Tuberkulosesituation müssen aber alle Faktoren, die geeignet sind, die Tuberkulosesituation zu beleuchten, berücksichtigt werden. Es sind dies die Neuzugänge an aktiver Tuberkulose, die Veränderungen im Krankheitsgeschehen des einzelnen Kranken — Verbesserungen und Verschlechterungen —, der Bestand an aktiver Tuberkulose und die Mortalität.

Dies sei an Hand der Tuberkulosestatistik der Atmungsorgane des Landes Bayern 1958 dargelegt:

Die **Neuzugänge an aktiver Lungentuberkulose** betrugen 12 082 Kranke. Hiervon litten an einer bakteriologisch offenen Tuberkulose (Ia-Fälle) 2795, an einer klinisch offenen Tb (Ib-Fälle) 1098 und an einer aktiven geschlossenen Tb (Ic-Fälle) 8189 Personen. Es nahm erstmals die Zahl der Neuzugänge, die seit den Jahren nach dem letzten Weltkrieg ständig abgenommen hatte, wieder zu. Die im verstärkten Maße durchgeführten Röntgenreihenuntersuchungen (insgesamt 1 127 000 Untersuchungen) sind sicher an der Erhöhung der Anzahl der Neuzugänge mitbeteiligt.

Die Veränderungen im Zustandsbild der chronischen Lungentuberkulose zeigen die **Verbesserungen und Verschlechterungen** an: Es kommt zu Verschiebungen innerhalb der einzelnen Krankheitsgruppen. So kann sich eine aktive geschlossene Lungentuberkulose in eine bakteriologisch offene (Verschlechterung) oder eine bakteriologisch offene in eine geschlossene oder inaktive Lungentuberkulose (Verbesserung) umwandeln. Es kam 1958 bei den Gruppen Ia und Ib zu 3435 Verschlechterungen und 790 Verbesserungen. In der Gruppe Ic gab es 3083 Verschlechterungen und 4225 Verbesserungen. Nach dem Berichte des Bayerischen Statistischen Landesamtes „Tuberkulose in Bayern 1958" hat sich das Verhältnis von Verbesserungen zu Verschlechterungen in den letzten Jahren nicht sehr stark verändert, wenngleich 1958 die Verschlechterungen im Verhältnis zu den Verbesserungen etwas häufiger wurden.

Der **Bestand** an aktiver Lungentuberkulose betrug Ende 1958 48 327 Personen. Hiervon waren 14 144 bakteriologisch offen (Ia), 3600 klinisch offen (Ib). Umgerechnet auf je 10 000 Einwohner sind das 15,6 Ia-Fälle, 3,9 Ib-Fälle und 33,1 Ic-Fälle. Gegenüber dem Jahre 1957 war eine Verminderung bei den Ia-Fällen um 761 und den Ic-Fällen um ca. 1% und eine Vermehrung der Ib-Fälle um 86 zu verzeichnen. In den Altersgruppen 10 bis unter 15, 20 bis unter 25 sowie 55 und älter ist eine Zunahme der Ia- und Ib-Fälle eingetreten. Auch ist eine Zunahme der Fälle von aktiver geschlossener Tuberkulose bei den höheren Altersstufen zu verzeichnen. Bei Frauen ist eine deutliche Abnahme an aktiver Tuberkulose der Atmungsorgane festzustellen.

Die **Mortalität** ging auch im Jahre 1958 wieder gering zurück. Es starben in Bayern insgesamt 1750 Menschen an einer Tuberkulose der Atmungsorgane. Das sind bezogen auf 10 000 Einwohner 1,9 Tote gegenüber 5,3 im Jahre 1939 und 6,7 im Jahre 1946. Wie wir berichten konnten, ist im Jahre 1958 die Zahl der neuentdeckten Fälle von aktiver Lungentuberkulose erstmals wieder gering angestiegen. Dies ist sicher durch den verstärkten Einsatz der Röntgenreihenuntersuchung mitbedingt.

Von der seit mehreren Dezennien geforderten F r ü h - e r f a s s u n g der an einer aktiven Tuberkulose Erkrankten sind wir noch weit entfernt. Waren doch etwas mehr als ein Drittel (3893 Personen) der im Jahre 1958 „frischentdeckten Fälle bereits Bazillenstreuer". Selbst jährlich durchgeführte Röntgenkontrollen der gesamten Bevölkerung kämen sicher bei der Früherfassung aller frischen aktiven Tuberkuloseerkrankungen zu spät. Daher muß es gelingen, unsere Kollegen, die als praktische Ärzte tätig sind und einen sehr engen Kontakt mit weitesten Kreisen unserer Bevölkerung haben, weiterhin für das Problem der Früherfassung der aktiven Lungentuberkulose zu interessieren. Der praktische Arzt trifft ja hauptsächlich die Auswahl der Tuberkuloseverdächtigen für die Röntgenkontrolle. Die F r ü h diagnose kann niemals durch Perkussion und Auskultation, sondern nur mittels einer Rönt-

genuntersuchung gestellt werden. Es soll ja die tuberkulöse Erkrankung schon festgestellt werden, bevor große Infiltrationen oder gar Kavernen entstanden sind. Die Röntgenfrühdiagnose sollte allerdings nur von solchen Ärzten betrieben werden, die über eine für dieses Spezialgebiet genügende Erfahrung sowie eine leistungsfähige Röntgeneinrichtung verfügen. Selbst einem erfahrenen Untersucher können nach einer ausreichenden Adaptation bei einer gewissenhaften Röntgendurchleuchtung der Lungen kleine frische Herde entgehen. Er wird daher immer noch, um eine beginnende Tuberkulose sicher ausschließen zu können, eine Röntgen aufnahme der Lungen anfertigen lassen. Bisweilen sind weitere Röntgenuntersuchungen (wie gezielte Aufnahmen oder Tomogrammserien) erforderlich. — Es kann also nicht Aufgabe des meist überlasteten praktischen Arztes sein, die Röntgenfrühdiagnose der Lungentuberkulose selbst zu stellen. Seine Aufgabe ist es, früh genug Verdacht auf einen beginnenden tuberkulösen Lungenprozeß zu schöpfen. Dies ist um so schwerer, da es keine absolut sicheren Symptome einer beginnenden Lungentuberkulose gibt. Nicht jeder Husten und Auswurf, Nachtschweiß, ja selbst Bluthusten, Abmagerung, Mattigkeit und Fieber sind sichere Anzeichen einer aktiven Tuberkulose. Sie können ebenso bei den verschiedensten anderen Erkrankungen vorkommen.

Es erhebt sich also die Frage: Wann soll oder muß der praktische Arzt daran denken, einen Kranken wegen Tuberkuloseverdacht an einen Lungenfacharzt zu überweisen?

Eine „Bronchitis", die sich trotz Behandlung über mehrere Wochen hinzieht, ist immer suspekt. Asthmakranke, die auf die übliche Behandlung schlecht ansprechen, sind trotz klinisch scheinbar gesicherter Diagnose wie Giemen und Brummen einer Röntgenuntersuchung zuzuleiten; denn wir finden häufig bei spezifischen Veränderungen des Lungengewebes „asthmaähnliche" Beschwerden. Treten im Auswurf feine Blutfasern auf, sollte in jedem Falle eine Röntgenkontrolle der Lungen veranlaßt werden. „Das geplatzte Äderchen" ist meist eine Fehldiagnose und sollte aus unserer Nomenklatur verschwinden. (Auch maligne Lungenprozesse äußern sich mitunter zuerst durch blutig-schleimigen Auswurf!) Ein „chronischer Raucherkatarrh" bedarf einer röntgenologischen Klärung.

Nachtschweiße, die bei Erwachsenen in den frühen Morgenstunden auftreten, können ein Hinweis auf eine beginnende Tuberkulose sein. (Nachtschweiße bei Kindern sind meist nicht spezifisch!) — Die häufig als Kriterium einer aktiven Tuberkulose angewandte Blutsenkung ist keineswegs ein sicherer Beweis. Wir finden auch bei einer aktiven offenen Lungentuberkulose normale Blutsenkungswerte und umgekehrt bei geschlossenen oder inaktiven Prozessen erhöhte oder gar sehr hohe Werte. Wir müssen uns immer vor Augen halten, daß beim Heranwachsenden und Erwachsenen die Tuberkulose nicht selten unter dem Bilde einer banalen Erkrankung unter einer sogenannten Tuberkulosemaske, wie Magenkatarrh, Magenulkus, Ischias, wechselnden rheumatischen Beschwerden, beginnen kann. Auch eine zu lange dauernde „Frühjahrsmüdigkeit" sollte uns bedenklich stimmen. Verzögerte Rekonvaleszenz nach Grippe oder „Grippeerkrankung" außerhalb der Epidemiezeiten sind stets suspekt. Auch nach Herpes zoster sahen wir Reaktivierungen. — Bei all diesen Fällen muß der Arzt an die Möglichkeit einer beginnenden tuberkulösen Erkrankung denken, wenn das Leiden auf die entsprechende Behandlung in der üblichen Zeit nicht verschwindet. Nach einem **periproktitischen Abszeß** oder bei einer **Analfistel** sollte stets eine Röntgenkontrolle der Lungen vorgenommen werden.

Bei allen Erkrankungen ohne sicheren Befund sollte eine genaue rektale Messung der Körpertemperaturen mehrere Tage lang am Morgen und am Spätnachmittag vorgenommen werden. Temperaturen am Morgen von 37,1—37,6° und abends von 37,7—37,9° pflegen wir als subfebril zu bezeichnen. Halten diese subfebrilen Temperaturen trotz Einhaltung von strenger Bettruhe mehrere Tage an, besteht eine unbedingte Indikation, den Kranken zu einem Lungenfacharzt zu überweisen, da möglicherweise eine beginnende Tuberkulose vorliegt.

Bei Kindern bis zum 6. Lebensjahre sollte stets vor einer Überweisung zur Röntgenkontrolle die *Moro*probe (Tuberkulinhautprobe) vorgenommen werden. Bei negativem Ausfall ist diese nach 4 Wochen zu wiederholen. Ein positives Ergebnis der Tuberkulinhautprobe bei Säuglingen und Kleinkindern bis zum 3. Lebensjahr spricht für eine aktive Tuberkulose. Eine Röntgenkontrolle der Lungen ist dann unerläßlich. (Aber auch bei einem negativen Ergebnis der Lungendurchleuchtung ist hier ein Tuberkuloseheilverfahren einzuleiten.)

Zur Therapie: Die Feststellung einer aktiven Lungentuberkulose wirkt auf den Kranken immer schockierend. Da muß ihn der Hausarzt, als väterlicher Berater, wieder seelisch aufrichten und ihm den Weg zur Gesundung finden helfen. Das Rauchen sollte wegen der schädlichen Folgen für Bronchien, Herz und Nerven eingestellt werden. Der Alkoholkonsum ist (bis auf eine geringe Tagesmenge Bier) einzuschränken. Die Ernährung soll abwechslungsreich und ausreichend sein unter Vermeidung jeglicher unnötiger Belastung des Verdauungs- und Stoffwechselapparates. Die früher üblichen Mastkuren sollten unterbleiben. Auf die nötige Vitaminzufuhr durch Obst und Frischgemüse ist zu achten. Gegebenenfalls sind zur Ordnung des gesamten Vitaminhaushaltes sogenannte Multivitamine zu verordnen. — Eine intensive Ruhebehandlung auch der nicht fieberhaft Kranken ist einzuleiten. Zur Fieberbehandlung haben sich Gaben von Pyramidon (0,1—0,3 g über den Tag verteilt) gut bewährt. Gegen die auftretenden Nachtschweiße helfen abendliche Abreibungen mit Essigwasser oder Franzbranntwein. Innerlich können Atropin $1/4$—$1/2$ mg, Agaricin, Salysat u. a. gegeben werden.

Der Hausarzt sollte alles in seinen Kräften Stehende tun, damit der Kranke so schnell wie möglich zur stationären Aufnahme in eine Tuberkuloseheilanstalt gelangt. Einer Anbehandlung mit Tuberkulostatika bei frischen tuberkulösen Prozessen durch den praktischen Arzt ist zu widerraten. Die antibiotische Behandlung benötigt eine genaue laufende strenge Überwachung (mit Blutbild, Leberfunktionsproben und Urinkontrollen) sowie eine individuelle Dosierung der Medikamente unter Vermeidung unterschwelliger Dosierungen. Bei uns mehren sich in der letzten Zeit die Fälle, wo Patienten mit durch die Vorbehandlung resistent gewordenen Bakterienstämmen zum ersten Heilverfahren gelangen. Da sich schon nach relativ kurzer Behandlung — auch unterschwelligen Dosen — die Krankheitssymptome bessern oder fast ganz verschwinden, besteht die große Gefahr, daß der Kranke den Beginn des Heilverfahrens hinauszögert oder ganz für überflüssig hält, weil er „nichts mehr spürt".

Eine **Lungenblutung,** die stets eine Gefährdung des Kranken bedeutet, beeindruckt diesen und seine Umgebung zutiefst. Daher sollte im Vordergrund die Beruhigung des Patienten und seiner Angehörigen stehen. Motorische Unruhe, unzweckmäßige Bewegungen sowie starkes Husten und Pressen können die Blutung verschlimmern. Zweckmäßige Lagerung im Bette ist notwendig, damit der Kranke ruhig und oberflächlich atmen und vorsichtig expektorieren kann. An mögliche Spätkomplikationen wie bronchogene Aussaat und Aspirationsbroncho-

pneumonie ist zu denken. Von der Verabreichung von Morphium oder seiner Derivaten ist wegen der Beeinflussung des Atemzentrums und der Gefahr der Aspiration von Blut und tuberkulösem Sputum abzusehen. Absolut sicher wirkende Hämostyptika sind uns nicht bekannt. Ein altbekanntes Hausmittel bei Lungenblutungen ist, 1 Eßlöffel Kochsalz, in einem halben Glas Wasser aufgelöst, zu trinken; daneben sollten aber die allgemein bekannten blutstillenden Mittel gegeben werden. Auch das Auflegen eines Eisbeutels auf die kranke Brustseite wird empfohlen. Cave Pleurareizung! Der Kranke muß fühlen, daß der Arzt alles menschenmögliche für ihn tut. Lautes Sprechen ist dem Kranken zu untersagen. Die Kost soll in den ersten Tagen flüssig sein. Heiße Getränke und Alkohol sind verboten. Der Transport eines Kranken unmittelbar nach oder gar während einer Blutung ist ärztlich n i c h t zu verantworten.

Kommt es unbeabsichtigt infolge von Krankheitserscheinungen innerhalb der Lunge oder eines Traumas zu Lufteintritt in den Pleuraraum, so sprechen wir von einem **Spontanpneumothorax.**

Wir unterscheiden einen ä u ß e r e n Pneumothorax (Pnth.) durch Verletzung der Brustwand mittels Stich-, Schuß- und schwerer Brustwandverletzungen und einen i n n e r e n Pnth., bei dem die Luft durch die Pleura visceralis in den Pleuraraum kommt.

Der innere Pnth. wird unterteilt in 3 Gruppen:

1. Der o f f e n e P n t h. : Bei ihm kommt es zu keiner wesentlichen Drucksteigerung im Pleuraraum, denn es besteht eine direkte Kommunikation zwischen Pleuraraum und Bronchialsystem. Die betroffene Lunge nimmt nicht mehr an der Atmung teil. Eine stärkere Atemnot wird nicht beobachtet. Anders verhält es sich bei dem V e n t i l p n t h. Hier klagt der Kranke über starke Kurzluftigkeit und wird zyanotisch Es kommt zu einem Spannungs- bzw. Überdruckpnth., da an der ventilartigen Einrißstelle an der Pleura visceralis wohl Luft bei der Inspiration in den Pleuraraum eintreten, aber bei der Exspiration infolge Verlegung der Einrißstelle nicht mehr aus dem Pleuraraum herauskann.

2. Beim g e s c h l o s s e n e n P n t h. kommt es meist bald zu einer Verklebung der Rißstelle an der Pleura visceralis. Die Höhe des intrathorakalen Druckes ist abhängig von der Größe des Einrisses und der Zeit, die bis zur Verklebung verflossen ist. Ein Pnth. kann total sein, d. h. die Pleura visceralis ist überall abgelöst und es kommt zu einem vollkommenen Kollaps der Lunge. Bei einem partiellen Kollaps ist nur ein Teil der Lunge kollabiert, der andere Lungenteil bleibt der Atmung erhalten.

Durch die Lungentuberkulose wird die Festigkeit der Pleura herabgesetzt. Sie hält dann den Druckschwankungen beim starken Husten oder Pressen nicht mehr stand und reißt ein. Auch alte tuberkulöse Herde sowie pleuranahe Emphysemblasen, Lungenabszesse und Lungengangrän können zu einem innern Spontanpnth. führen.

3. Lebensgefährdend ist der S p a n n u n g s p n t h. Es kommt zum halbseitigen Ausfall der Atmung, zur Verdrängung des Mediastinums und evtl. sogar zum Abknicken der großen Gefäße. Durch die Mediastinalverdrängung wird auch die Atmungsfläche der anderen Seite eingeschränkt. Der Kranke hat einen erheblichen Lufthunger, ist sehr unruhig und hochgradig zyanotisch. Der Puls ist klein und frequent. Klinisch ist der Spannungspnth. leicht zu erkennen. Starke Tympynie auf der befallenen Seite, Zwerchfelltiefstand, Atemgeräusch stark abgeschwächt, die Herzdämpfung ist zur gesunden Seite verlagert. Die befallene Seite bleibt mit der Atmung zurück. Die Interkostalräume sind verstrichen.

Sind nun die subjektiven Empfindungen und die klinischen Erscheinungen nicht allzu ausgeprägt, kann mit einem aktiven Eingreifen gewartet werden. Hochlagerung, Beruhigung und Hustenbekämpfung genügen meist. Ist der Zustand aber lebensbedrohlich, dann ist schnelles Handeln am Platze. Mit einer langen kräftigen Kanüle wird durch die Brustwand entlang am oberen Rande einer Rippe in den Pleuraraum eingestochen. Der Überdruck kann sich nun ausgleichen. Meist muß die Kanüle eine geraume Zeit liegengelassen werden. Hierbei ist auf strenge Sterilität wegen der möglichen Infektion des Pleuraraumes zu achten. Notfalls ist eine Verlegung des Kranken bei liegender Kanüle vorzunehmen.

Die Behandlung der chron. Tuberkulösen n a c h dem Heilverfahren und der Pflege- oder Asylierungsfälle mit **Tuberkulostatika** sollte ausschließlich von den freipraktizierenden Lungenfachärzten vorgenommen werden. Dies ist in den Städten immer möglich. — Schwieriger ist es auf dem Lande. Hier sollte der praktische Arzt die Behandlung im Zusammenwirken mit dem Tuberkulosefürsorgearzt des Gesundheitsamtes vornehmen. Wir haben heute zwei Arten der freien Behandlung: Die „häusliche Behandlung", bei der der Kranke zu Hause kurgemäß lebt, d. h. seine Ruhebehandlung genau einhält, und die „ambulante Behandlung", bei der ein fast normales Leben geführt wird und lediglich seine Medikamente nach Vorschrift einnimmt. Zur chemotherapeutischen Behandlung der Lungentuberkulose außerhalb der Heilstätte eignet sich am besten das sehr wirksame INH. Leider tritt bei einer Monobehandlung mit INH schon recht bald eine Resistenz der Tuberkelbakterien gegen dieses Mittel auf. Daher wird nun grundsätzlich kombiniert behandelt; d. h., es müssen mindestens zwei Tuberkulostatika gleichzeitig verabreicht werden. Besonders eignen sich zur Kombination mit dem INH das andere „große Tuberkulostatikum", das Streptomycin, das PAS und die Thiosemikarbazone. Bei einer kombinierten Behandlung sollte die Tagesdosis bei INH nicht unter 6 mg/kg Körpergewicht bis 10 mg/kg Körpergewicht ansteigend, bei Streptomycin nicht unter ½ g, bei PAS nicht unter 10 g freier Säure — gastrointestinale Beschwerden! — und bei den Semikarbazonen 1—2 mg pro kg Körpergewicht liegen. Laufende Überwachung des Blutbildes, Leberfunktionsproben sowie Urinkontrolle sind notwendig. Desgleichen halten wir die Durchführung von Resistenztestungen in etwa halbjährlichen Abständen für angezeigt, da die tuberkulostatische Behandlung länger als 1 Jahr lang fortgesetzt werden sollte. Die anderen bekannten, aber therapeutisch weniger wirksamen Tuberkulostatika, wie Viomycin, Pyracinamid, Cycloserin und Resistomycin bzw. Kanamycin, müssen wegen der möglichen toxischen Nebenwirkungen der Klinik vorbehalten bleiben.

S c h r i f t t u m kann beim Verf. angefordert werden.

Anschr. d. Verf.: O.A. Dr. med. W. O s s w a l d , (13b) Kirchseeon, Heilstätte.

DK 616.24 - 002.5 : 614.23

TECHNIK

Über Blutentnahme zur Alkoholbestimmung beim tödlichen Unfall

von G. HEBOLD

Zusammenfassung: Bei Verstorbenen ist das Blut zur Alkoholbestimmung immer aus der V. femoralis zu entnehmen. — Die Fehlermöglichkeiten und Schwierigkeiten der Beurteilung der Alkoholwerte bei Abnahme aus anderen Durchströmungsgebieten werden aufgezeigt und diskutiert.

Summary: In deceased persons, the blood should always be extracted from the v. femoralis for alcohol determination. — The possibilities of errors and the difficulties of determining the alcohol content, if the blood is extracted from other circulatory channels are shown and discussed.

Résumé: Chez les victimes d'accidents mortels, il convient en tout cas, pour le dosage de l'alcool, de prélever le sang sur la veine fémorale. — L'auteur expose et discute les erreurs possibles et les difficultés de l'appréciation du taux d'alcool, lorsqu'on prélève le sang sur d'autres endroits de la circulation sanguine.

Die zunehmende Motorisierung der Bevölkerung hat es mit sich gebracht, daß die Zahl der Verkehrsunfälle angestiegen ist. Der Prozentsatz der Unfälle, bei denen es schwere Verletzungen oder tödliche Ausgänge der am Unfall Beteiligten gibt, ist nicht gering. An den praktizierenden Arzt, besonders in den Landgemeinden, wird deshalb immer wieder das Ersuchen gestellt (im Hinblick auf die Klärung von Schuldfragen), **am Verkehrstoten** Blut zur Alkoholbestimmung abzunehmen. Da vielfach keine genügende Klarheit besteht, aus welchem Durchströmungsgebiet das Blut abgenommen werden muß, sollen darüber einige Ausführungen gemacht werden.

Es sei zunächst einmal festgehalten, daß es die Aufgabe der Polizei ist, den Unfallhergang zu rekonstruieren und Ermittlungen einzuleiten. Es ist weiter die Aufgabe der Polizei, die zur Blutentnahme benötigten Versandgefäße und Papiere dem Arzt zur Verfügung zu stellen und nach der Abnahme des Blutes dieses mit den Protokollunterlagen an die zuständige Untersuchungsanstalt weiterzuleiten.

In den letzten Jahren hat die Heranziehung bzw. die Beurteilung des Alkoholwertes im Blute in der Rechtsprechung immer mehr an Bedeutung gewonnen und ist für die Urteilsfindung in einem Strafprozeß schon oft die Schlüsselstellung gewesen. Bei dieser Sachlage ist es wichtig und für den Beschuldigten oder Geschädigten ausschlaggebend, daß die Abnahme des Blutes unter einwandfreien Bedingungen und am richtigen Ort vorgenommen wurde, da es sonst für den Sachverständigen schwer oder oft unmöglich wird, eine auch nur annähernd richtige Beurteilung des gefundenen Wertes abzugeben. Die unterschiedliche Beurteilung der Alkoholwerte kann die verschiedensten Ursachen haben, die nicht allein in den verschiedenen Untersuchungsmethoden (ADH, *Widmark*) zu suchen sind, sondern auch darin, von welchem „Ort" das Blut abgenommen worden ist.

Die Verteilung des Alkohols im Organismus ist zum gleichen Zeitpunkt nicht in allen Körperabschnitten, Organen und Körperflüssigkeiten gleich hoch (*Grüner, Elbel* u. a.). Um vergleichbare Werte zu erhalten, ist es erforderlich und vorgeschrieben, das Blut immer aus einem bestimmten Venengebiet zu entnehmen, und zwar immer unter Einhaltung gleicher Bedingungen. Am Lebenden gibt es wohl keine Diskussion über den Ort der Abnahme; es ist immer die Kubitalvene. Die Unkenntnis oder auch Unsicherheit bei der Blutentnahme an der Leiche ist dafür um so größer.

Untersuchungen, die zur Alkoholbestimmung an der Leiche vorgenommen worden sind, sind besonders in den letzten Jahren in Amerika (*Gifford* und *Turkel*) und Europa (*van Hecke, Handovsky, Thomas, Gormsen, Schleyer, Schweizer, Hebold* u. a.) recht zahlreich gewesen. Alle Untersucher kommen unabhängig voneinander zu dem gleichen Ergebnis, daß es nicht gleichgültig ist, an welchem Ort das Blut zur Alkoholbestimmung entnommen wird. Bei vergleichenden Untersuchungen stellt sich allerdings heraus, daß gleiche Durchströmungsgebiete auch meist einen vergleichbar hohen Blutalkoholspiegel aufweisen (d. h. Vergleich: Kubitalvene mit Kubitalvene, Femoralis mit Femoralis, aber nicht Kubitalvene mit Femoralvene oder Kubitalvene mit Herzblut). In Ergänzung dieser bekannten Tatsachen wurde in eigenen Untersuchungen an Leichen das Blut aus verschiedenen Durchströmungsgebieten und der Liquor cerebrospinalis untersucht und festgestellt, daß eine Übereinstimmung aus diesen Entnahmegebieten nicht vorliegt. Die Werte vom peripheren Blut, Urin und Liquor cerebrospinalis können bei Kenntnis der konsumierten Alkoholmengen und der Verweildauer rechnerisch zueinander in Beziehung gebracht werden, während das Blut aus den Hohlorganen des Körpers (Herz-Thorax-Abdomen) abnormen Schwankungen unterliegt. Ursächlich konnte experimentell dafür eine postmortale Diffusion des Alkohols aus dem Magen durch die Magenwand in das Herz, Pleura- und Peritonealhöhle verantwortlich gemacht werden. Ein bestimmtes Diffusionsgefälle ließ sich weder für die Zeiteinheit noch für den anatomischen Befund errechnen, da neben pathologischen Veränderungen der Wassergehalt der einzelnen Organe eine erhebliche Rolle spielt.

Es kamen Anstiege des Alkoholgehaltes im Herzbeutelinhalt nach 2 bis 24 Stunden Verweildauer des Alkohols im Magen von 0,5 bis 7,24‰ vor und im Herzblut in den gleichen Zeitabständen von

0 bis 1,49‰, obwohl im Femoralblut und im Liquor cerebrospinalis kein Alkohol nachzuweisen war.

Diese Befunde sollen in diesem Zusammenhang nicht weiter diskutiert werden, was an anderer Stelle geschehen ist, sondern sie sollen nur dazu dienen, klarzumachen, welche Fehlerquellen vom blutabnehmenden Arzt unbedingt vermieden werden müssen, damit die Ergebnisse einwandfrei verwertbar sind.

Nachdem an der Leiche selten oder fast nie Blut aus der Vena cubitalis gewonnen werden kann, wird in vielen Fällen mittels **Blindpunktion des Herzens** Blut gewonnen. Die pathologischen Gegebenheiten sind bei einer Blindpunktion des Herzens nie zu beurteilen und es wird unmöglich sein, auszusagen, daß das Blut des Toten tatsächlich aus dem Herzen stammt. Ein Hämoperikard oder auch eine Vermischung des Blutes mit Herzbeutelinhalt (Erguß, Erguß mit Blut, Herzruptur, Aortenruptur) kann bei einer Blindpunktion nicht ausgeschlossen werden. Eine einwandfreie Aussage über den anatomischen Befund bzw. die Gegebenheiten am Herzen wäre nur möglich bei Eröffnung des Thorax. Zu diesem Unsicherheitsfaktor kommt die oben geschilderte Schwierigkeit, daß der Alkohol aus dem Magen in die Nachbarorgane diffundiert, womit sich klar ergibt, daß ein auf dieser Basis gefundener Alkoholwert, wenn er nicht 0‰ ist, keine forensische Beurteilung zuläßt.

Nach Feststellung des Todes durch den Arzt kommen als Entnahmeorte für das Blut zur Alkoholbestimmung deshalb nur die Oberarmvenen (Axilla) oder die Oberschenkelvenen in Betracht. Es ist an der Leiche einfacher, die Leistengegend zu entkleiden als die Axillargegend, weil gerade bei letzterer die Kleidungsstücke sich meist gegenseitig (Hemd/Jacke) stören. Eine Desinfektion der Haut ist an der Leiche über dem Abnahmegebiet nicht unbedingt erforderlich. Nachdem es nicht ganz einfach ist, an der Leiche Blut mit einer Venüle zu gewinnen, hat es sich uns als praktisch und sicher erwiesen, die Haut über der Arteria femoralis in Höhe des Leistenbandes etwa parallel des Gefäßes mit einem Skalpell einzuschneiden, stumpf die Gefäße darzustellen und nach querer Eröffnung der Vena femoralis das Blut in einem sterilen Reagenzglas aufzufangen. Zur Blutentnahme soll die untere Extremität gewählt werden, die keine Frakturen und Decollements aufweist, um zu vermeiden, notfalls auch noch die andere Seite eröffnen zu müssen. Bei Hochlagerung des Unterschenkels oder Ausstreifen des Blutes vom Fuß nach dem Becken zu dürfte es immer gelingen, die benötigten Blutmengen für die Untersuchung zu erhalten. Die Hauptwunde wird mit einer Klammer oder einer Naht verschlossen oder, wo dieses nicht greifbar ist, mit Mull oder Watte tamponiert. — Die Ausfüllung des vom Polizeibeamten vorbereiteten Fragebogen ist sorgfältig vorzunehmen (Größe, ungefähres Gewicht, Zeitpunkt und Ort der Blutentnahme), da es sich um eine protokollarische Unterlage für das Gericht handelt. Alle die durch den Eingriff der Blutentnahme bedingten Veränderungen sind zu vermerken, da sonst Unstimmigkeiten bei einer eventuell nachfolgenden gerichtlichen Sektion auftreten könnten bzw. dem Obduzenten die Arbeit erschweren.

Schrifttum: Elbel, H. u. Schleyer, F.: Blutalkohol, Stuttgart. Georg Thieme (1956). — Gifford, H. u. Turkel, H. W.: J. Amer. med. Ass., 161 (1956), S. 866. — Gormsen, H.: J. Forensic Med., 1 (1954), S. 170 u. S. 314. — Grüner, O.: Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med., 46 (1957), S. 10 u. S. 53. — Harger, R. N., Hulpieu, H. R. u. Lamb, E. B.: J. Biol. Chem., 120 (1937), S. 689. — Hebold, G.: Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med., 48 (1958), S. 257 u. S. 619. — Hecke van, W., Handovsky, H. u. Thomas, F.: Ann. Méd. Legále, 31 (1951), S. 291. — Schleyer, F.: Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med., 46 (1957), S. 357. — Schweitzer, H.: Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med., 46 (1957), S. 735.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. G. Hebold, Pathol. Abt., Mannheim-Waldhof, Sandhofer Str. 112.

DK 614.8 - 069 : 616.147.3 - 089.822 : 613.81

SOZIALE MEDIZIN UND HYGIENE

Ärztliche Erfahrungen mit Obdachlosen in einer Großstadt

unter besonderer Berücksichtigung endemischer Darmerkrankungen*)

von F. W. SADONI

Zusammenfassung: Obdachlose Personen müssen in jeder Hinsicht zentral betreut werden. Die Ersparnis von Trennwänden in großen Räumen ist aus den Erfahrungen ein erheblicher Nachteil. Aus seuchenhygienischen Gründen sind deshalb Gemeinschaftsunterkünfte abzulehnen und zu verbieten, wenn auch bei der Aufgabenstellung der Beseitigung der Obdachlosigkeit dem Gesetz nach eine derartige Unterbringung durchaus zumutbar ist. Jedoch auch aus sozialpädagogischen Gründen ist eine derartige Unterbringung für Kinder und Jugendliche ungeeignet. — Sozial schwache, unwirtschaftliche oder schmutzige Familien müssen annähernd an die Gepflogenheiten eines ordentlichen Tagesablaufes herangeführt werden. Der Zunahme asozialer Bevölkerungskreise ist durch Anwendung der bestehenden Gesetze zu steuern. — Seuchenhygienische Maßnahmen sind mit einem eigenen ärztlichen Dienst erfolgreicher durchführbar, als es der Gesetzgeber vorschreibt. Die Anonymität der Verantwortlichkeit muß beendet werden.

Summary: Homeless persons should be cared for by a centralized agency in every respect. Experiences show that the elimination of separating walls in large rooms is a great disadvantage. For epidemic hygienic reasons, common accommodations are to be rejected and to be forbidden although, according to law, such accommodations are quite acceptable considering the task in eliminating homelessness. But also for social-educational reasons, such accommodations are unsuitable for children and adolescents. Socially weak, unemployed or dirty families must be introduced approximately to the habits of an orderly daily schedule. The raising of asocial characters must be avoided by all means; already existing laws should be applied. Epidemic hygienic measures can be realized more successfully with a separate medical service, than is prescribed by the law-maker. An end should be put to the anonymity of responsibility.

*) Dem scheidenden Leiter der Hamburger Wohlfahrtsanstalten, Herrn Direktor *W. Elsner*, ergebenst gewidmet.

Résumé: Il est une nécessité absolue centraliser le service social des sans-abri. — L'expérience montre que l'économie de cloisons dans de vastes pièces constitue un inconvénient sérieux. Pour des raisons concernant la prévention des épidémies, il convient par conséquent de rejeter et d'interdire les logements collectifs, même si, aux termes de la loi, les mesures prises en vue de supprimer la pénurie des logements autorisent à loger de cette manière ces sujets. Mais encore pour des raisons concernant la pédagogie sociale, un pareil logement n'est pas approprié pour des enfants et des adolescents. — Il convient de ramener les familles indigentes, improductives ou malpropres autant que possible aux habitudes d'une vie quotidienne réglée. Il faut, de toute façon, éviter d'élever des éléments insociables; il faut appliquer les lois déjà en vigueur. Un service médical autonome sera plus puissant dans l'application des mésures préventives contre les épidemies. Il convient de mettre fin à l'anonymat de la responsabilité.

Eine Hafenstadt wie Hamburg hat immer eine besondere Anziehungskraft ausgeübt. Bedingt durch die geographische Lage wurde die Stadt nach dem Zusammenbruch von 1945 als Zwischenstation gewählt, um nach Norden, Süden oder Westen wieder verlassen zu werden. Es mußten deshalb Einrichtungen geschaffen werden, die diesen Menschenstrom zumindestens vorübergehend beherbergten. Es wurden Hoch- oder Tiefbunker, Baracken, Turnhallen, Schulen und Kasernen in Betrieb genommen. Die Geschlechtertrennung war verständlich, Familieneinheiten wurden zusammen untergebracht.

Nach Wiederherstellung einer gewissen Ordnung im Alltag sowie nach der Stabilisierung der wirtschaftlichen Verhältnisse mußten diese Einrichtungen für einen anderen Personenkreis mitbenutzt werden, die unter dem **Begriff „Obdachlose"** betrachtet werden sollen. Dabei ist nicht beabsichtigt alle Ursachen aufzuzeigen, die zur Obdachlosigkeit führten. Auffallend ist jedoch, daß trotz wirtschaftlicher Stabilisierung und dem Eintreten der Überbeschäftigung die Zahl der anfallenden Obdachlosen zunahm. — Folgende Gründe sind dabei zu erkennen:

Mieteschulden, Belästigungen von Mietern, Eigenbedarf der Wohnungsinhaber, Ehescheidungen, Krankheit, Alkohol oder andere Exzesse, Prostitution, Entlassung aus Strafhaft, Vagabundieren sowie auch Familienzusammenführung.

Außer der Sozialbehörde (SB) unterhalten noch andere Dienststellen oder konfessionelle Stellen Lager. In den folgenden Ausführungen wird nur über die Lager der SB berichtet.

1953 wurden 29 Lager mit etwa 14 700 Plätzen
1956 wurden 29 Lager mit etwa 17 600 Plätzen
1959 wurden 23 Lager mit etwa 17 700 Plätzen

unterhalten.

Bei der Unterbringung dieses Personenkreises mußte unterschieden werden: Die Unterbringung von Familien, Frauen mit Kleinstkindern bis zu 3 Jahren, Frauen (alleinstehend), Männern (alleinstehend).

Krankheitshalber mußten gesondert untergebracht werden:

Trinker, ansteckend Tbk.-Kranke (darunter alleinstehende Frauen, Männer und Familien), Wesensveränderte, Dauerausscheider von Salmonellen u. a.)

Die Zunahme der Obdachlosen war besonders im Jahre 1956 derart, daß zur Beseitigung der Obdachlosigkeit Hotelzimmer in Anspruch genommen werden mußten. Die dadurch entstandenen Kosten für die ersten 4 Monate dieses Jahres betrugen etwa 150 000 DM.

Durch die Schaffung eines sog. Durchgangslagers sollte nicht nur die unschöne, zentral gelegene Jahn-Turnhalle beseitigt, sondern die „Durchleuchtung" der anfallenden Obdachlosen ermöglicht werden.

Diese Einrichtung wurde mit erheblichen Mitteln in einer alten Kaserne geschaffen. Bei einer Kapazität von 1600 Personen wurde die Auflage des Gesundheitsamtes zur Stellung von 3,4 qm Wohnfläche pro Person durchaus erfüllt. Die sanitären Einrichtungen entsprechen auch heute noch den gestellten Anforderungen.

Neben der eigentlichen Verwaltung der Einrichtung erfolgt die Betreuung der Bewohner durch staatliche Dienststellen und konfessionelle Verbände, wobei die dezentralisierte Betreuung und Beobachtung dieses Personenkreises trotz erheblicher Nachteile bisher noch nicht korrigiert worden ist. — Im Lager selbst besteht für eine Familie die Möglichkeit, sich von der Gemeinschaftsunterkunft bis in einen Einzelraum „hinaufzuarbeiten", um von hier aus über ein Wohnlager oder eine Übergangswohnung in einen privaten Wohnraum eingewiesen zu werden. (Von diesen Möglichkeiten machen viele Familien jedoch keinen Gebrauch. Das hat verschiedene Ursachen, u. a. die zentrale Lage und die Nähe des Hafens, weiterhin die tatsächlich geringen geldlichen Aufwendungen im Lager für Gas, Licht und Wasser. — Hierfür wird für jede Person ab 15 Jahre DM 0,30 Benutzungsgebühr erhoben. Da die effektiven Kosten etwa DM 5,— bis DM 6,— betragen, bedeutet die Unterhaltung dieser Einrichtung eine erhebliche Belastung der öffentlichen Hand.)

Für Familien mit Kindern besteht die Möglichkeit der Unterbringung in einem Tagesheim, das von der Vereinigung städtischer Kinder- und Tagesheime betreut wird.

Der enge Kontakt aller Bewohner, insbesondere der Kinder, bringt es zwangsläufig mit sich, daß die Einrichtung als solche bezüglich der Infektionskrankheiten als „ständig inkubiert" anzusehen ist.

Neben Varizellen, Masern, Pertussis, Parotitis, Hepatitis, Rubeola, Scarlatina sind vor allem die Darmerkrankungen zu nennen, die seit mehreren Jahren erhebliche Schwierigkeiten bereiten. Das zuständige Gesundheitsamt des Bezirkes überwacht die angeordneten gesundheitspolizeilichen Maßnahmen, ohne jedoch wesentlichen Einfluß auf die Durchführbarkeit ausüben zu können.

So ist es z. B. bei einer notwendig gehaltenen Einweisung eines Dauerausscheiders an Salmonella typh. murium notwendig zu wissen, daß die RVO-Kasse die durch die Einweisung entstandenen Krankenhauskosten nicht bezahlt (zum Unterschied eines erkrankten Bewohners, der eine klinische Anamnese, wie Enteritis, nachweisen kann und von seinem behandelnden Arzt deshalb krank und arbeitsunfähig geschrieben worden ist; in diesem Fall wird Taschengeld bzw. Hausgeld gezahlt).

Ohne Rücksicht auf die Jahreszeit begannen die ersten Erkrankungen im April 1957 in diesem Lager, das 1955 in Betrieb genommen worden war. Es wurden zunächst die Neuzugänge betroffen, die aus privatem Wohnraum oder anderen Wohnbehelfen in das Lager eingewiesen werden mußten. Es wurden durch das Hygienische Institut der Stadt*) Ruhr-Erreger vom Typ shigella sonnei nachgewiesen. Die Berührungszonen und Verschleppungen der Keime konnten einwandfrei verfolgt und z. T. vorausgesagt werden, wenn z. B. verwandtschaftliche oder Bindungen anderer Art bekannt waren.

Der Versuch, mit Hilfe eines „Ruhr-Merkblattes" die Bewohner aufzuklären, ist in jedem Falle für einen derartigen Personenkreis kein geeignetes Mittel. Es muß immer wieder betont werden, daß bei der Bekämpfung einer Endemie die besondere Verhaltungsweise dieses

*) Leiter des Hyg.-Instituts der Hansestadt Hamburg Prof. Harmsen, Leiter der bakt.-serol. Abteilung Prof. Winkle.

Personenkreises berücksichtigt werden muß, von dem sich ein großer Teil erheblich von der Einsicht eines „Normalverbrauchers" unterscheidet. — Auf den Unterschied eines a) Verdienstausfalles bei Kranken und eines b) Verdienstausfalles beim Dauerausscheider und dessen Entschädigung wurde bereits hingewiesen. (In Hamburg durch Anwendung des Aufopferungsanspruches geregelt, der sich aus § 75 Einl. ALR ableiten läßt.)

In der Zeit vom 4. April 1957 bis 9. Oktober 1957 wurden wie folgt eingewiesen:

Tabelle 1

Monat	Einweisung	davon Ruhr E +	davon Salomon. +	davon Erwachs. über 18 J.	
				männl.	weibl.
April	4				
Mai	18	3			
Juni	118	53	5		
Juli	8	5	2		
August	33	3	1		
September	31	14	3	5	
Oktober	8	1	1		27
	220	79	12	5	27

Die Bewohner waren und sind während der Berichtszeit wie folgt untergebracht:

1143 Personen in 106 Räumen
372 Personen in 93 Einzelräumen
130 Personen in 12 Aufnahme- bzw. Übernachtungsräumen.

1645 Personen.

In den Wohnunterkünften wird nicht gekocht. Es stehen Küchenräume mit Gaskocher für die Zubereitung der Speisen zur Verfügung sowie Bockkocher in Waschküchen in den Kellerräumen. Toilettenbenutzung erfolgt zu mehreren Familien auf einem Spülklosett. Die Küchenabfälle werden in dafür bereitgestellte Gefäße gegeben und von Staatsarbeitern zweimal täglich entleert. Die Entleerung der großen Mülltonnen, die in besonderen kleinen Gebäuden auf dem Hof stehen, erfolgt ebenfalls zweimal wöchentlich durch die staatliche Müllabfuhr.

An Maßnahmen zur Bekämpfung der Endemie wurden durchgeführt:

Melde- und Behandlungspflicht von Erkrankten,
Besuchsverbot für das Lager,
Berufsausübungsverbot für Personen in Lebensmittelbetrieben, soweit sie direkt oder indirekt mit Lebens- und Genußmitteln in Berührung kommen,
Verbot der Benutzung öffentlicher Badeanstalten,
Berufs- und Volksschulbesuchsverbot für Schüler aus Räumen, in welchen Personen an Ruhr erkrankt sind (bis Feststellung von drei negativen Stuhlproben),
Benutzung von aufgestellten Desinfektionslösungen,
Schaffung einer Ausschleusungsquarantäne für Personen, die in andere Unterkünfte oder privaten Wohnraum verziehen.

All diese Maßnahmen, die Endemie zeitlich oder räumlich zu begrenzen, müssen heute als g e s c h e i t e r t angesehen werden. Der Beweis für die Unzulänglichkeit der angeordneten Maßnahmen fand die Bestätigung in der im folgenden Jahr aufgetretenen 2. Endemie, die zeitlich am 31. März 1958 ihren Anfang nahm.

Tabelle 2

Monat	Einweisung	davon Ruhr E +	davon Salomon. +	davon Erwachs.	
				männl.	weibl.
März	1	1			
April	30	7			
Mai	22	6	1		
Juni	16	2	3		
Juli	6	—	3	5	
August	2	1	1		6
	77	17	8	5	6

Bei Prüfung der sozialen Verhältnisse der an der Entstehung und Weiterverbreitung der Endemie von 1958 beteiligten Personen zeigte sich übrigens, daß ein Teil derselben zu der Gruppe der „Pendler" über die Zonengrenzen gehört; es sind dies amtsbekannte Obdachlose, die sich von ihren wirtschaftlichen und anderen Verpflichtungen durch Abgang nach „drüben" zu retten glaubten und wegen der dortigen konsequenten Behandlung eines derartig veranlagten Personenkreises wieder in ihr ursprüngliches Aufenthaltsgebiet zurückzogen. Solche Familien charakterisieren sich selbst und bedürfen einer entsprechenden sozialfürsorgerischen und sozialpädagogischen Behandlung. — Diese Notwendigkeit ist nicht überall hinreichend bekannt oder wird als solche nicht erkannt, obwohl nach einem 15jährigen Bestehen derartiger Einrichtungen bereits Enkel in der Obdachlosenunterkunft geboren worden sind. Es fehlt also die soziale Prophylaxe mit den möglichen Konsequenzen, um in einem Durchgangslager eine Seuche zu vermeiden oder wirksam bekämpfen zu können.

Nur bei dieser realen Betrachtung ist es verständlich, daß die schlechte Prognose bzgl. der Ruhr-Erkrankungen für das Jahr 1959 eintraf und zwar trotz aller gesundheitspolizeilicher Maßnahmen und Anordnungen.

Die Erkrankungen begannen im August, als eine Wöchnerin wegen eines Durchfalles beim Lagerarzt erschien, und im Stuhl Shigella-Erreger nachgewiesen werden konnten. Die Wöchnerin wurde prompt von ihrem voll gestillten Säugling getrennt untergebracht. — Auch in diesem Jahr wurde immer wieder bestätigt, daß die Kontrollen der Roßschlächter unzureichend sind, da fast alle Salmonella-Nachweise bei Personen gefunden wurden, die Pferdefleisch gegessen hatten. — Die Inkubationszeit ist klassisch, wenn man weiß, daß Freitag Lohntag ist, daß Fleisch Samstag „in Sauer" gelegt wird, um am Sonntag gegessen zu werden. Am Montag treten die ersten Durchfälle auf, die Dienstag bekannt und am Mittwoch dem „zuständigen" Amt der Gesundheitsbehörde mitgeteilt werden, deren Vertreter bei der Entnahmeprobe natürlich von dem Fleisch nichts mehr vorfinden.

Diese unkonsequente Durchführung und das Wiederaufleben von Ruhr-Erkrankungen zwangen zur Klärung im eigenen Haus, und zwar zur Klärung, wie lange, wo und unter welchen Bedingungen lebt der Erreger im Haus, obwohl intensive Wischdesinfektionen über Monate hindurch durchgeführt worden waren. Durch das verständnisvolle Entgegenkommen der Untersuchungsstelle im Hygienischen Institut (Prof. *Winkle*) konnten willkürlich Abstriche gemacht oder verdächtige Gegenstände eingesammelt werden; sie wurden wie folgt beurteilt:

I. S t o f f v o r h ä n g e, die bei Gemeinschaftsunterkunft die Eingangsseite gegen Sicht abdecken, diese sind etwa 6 Monate nicht gereinigt worden.
Vorhang A: massenhaft Bact. coli und Proteus vulgaris;
Vorhang B: S a l m o n e l l a t y p h i m u r i u m
Bact. coli und Proteus vulgaris;
Vorhang C: massenhaft Bact. coli und Proteus vulgaris.

Diese Vorhänge wurden durch Kunststoffabrikate ersetzt, bei denen ebenfalls nach sechsmonatiger Benutzung Abstriche gemacht worden sind; es gelang hier kein Nachweis mehr.

Das Ergebnis der entnommenen Proben sieht folgendermaßen aus:

1a. Abstrich vom Nachttopf aus dem Zimmer 235, Familie *Sch.* Ergebnis: Escherichia coli, Pseudomonas pyocyanea, säuglingspathogener coli o 111 B 4.

1b. Handtuch Zimmer 235 der Familie *Sch.* Ergebnis: Proteus vulgaris, Escherichia coli.

2. Tupfer mit Waschflüssigkeit aus dem Abwascheimer des Zimmers 242. In diesem Raum war eine Katze vorhanden. Ergebnis: Escherichia coli, Sporenbildner (Bac. mesentericus), Pseudomonas pyocyanea, Proteus vulgaris.

3a. Abstrich vom Nachttopf aus Zimmer 242, Famile *M.* Ergebnis: Shigella sonnei (E-Ruhr-Bakterien in Rauhform), Escherichia coli.

3b.

3c. 2 Handtücher aus Zimmer 242, Familie *M.* Ergebnis: Proteus vulgaris, Escherichia coli. Der Gesamtrasen der Bakterienkultur agglutinierte im polyvalenten Ruhrserum. Wegen Überwucherung mit Proteus vulgaris konnte eine weitere Isolierung bzw. Typisierung nicht vorgenommen werden. Es besteht durchaus die Möglichkeit, daß auch in dieser Probe E-Ruhr-Bakterien vorhanden waren.

4. Abstrich aus dem Ascheeimer des Zimmers von der gleichen Familie. Ergebnis: Escherichia coli, Proteus vulgaris, Staphylococcus aureus, Bacillus mesentericus.

5. Feudel von der gleichen Familie. Ergebnis: Shigella sonnei, Escherichia coli, Bacillus mesentericus.

6. Aufwaschtuch von der gleichen Familie. Ergebnis: Escherichia coli, Bacillus mesentericus.

7. Abstrich von Gasherdschaltern in der Küche (Raum 243). Ergebnis: Escherichia coli, Proteus vulgaris.

8. Abstrich vom Fensterhebel und Fenstergriff der Küche (243) zeigte das gleiche Ergebnis.

9. Abstrich vom völlig verschmutzten Fenster des Vorzimmers. Ergebnis: Säuglingspathogener coli o 111 B 4 (244/245).

13. Abstrich und angefeuchteter Tupfer aus dem Wäschetopf der Familie *P.* Ergebnis: Säuglingspathogener coli o 111 B 4.

15. Abstrich Feudel von der gleichen Familie. Ergebnis: Shigella sonnei. Escherichia coli.

16. Abstrich Waschlappen der gleichen Familie. Ergebnis: Keim aus der Citrobactergruppe, Escherichia coli, Staphylococcus aureus.

17. Abstrich vom Fußboden des Zimmers 318. Ergebnis: Escherichia coli, Proteus vulgaris, Clostridium perfringens (Gasbrandbazillen).

19. Abstrich und angefeuchteter Tupfer aus dem Abfalleimer, der u. a. auch mit Urin angefüllt war (Zimmer 331, Familie *Sch.*). Ergebnis: Shigella sonnei.

20. Abstrich vom Abfalleimer der Familie *G.* Ergebnis: Clostridium perfringens (Gasbrandbazillen), Escherichia coli.

21. Abstrich und angefeuchteter Tupfer aus dem zweiten Abfalleimer der Familie *Sch.*, der ebenfalls teilweise mit Urin gefüllt war. Ergebnis: Shigella sonnei.

25. Analabstrich von der Katze Raum 332 der Familie *H.* Ergebnis: Salmonella typhi murium, Escherichia coli.

26. Abstrich von der Schnauze derselben Katze. Ergebnis: Staphylococcus aureus, Escherichia coli.

28. Abstrich Feudel derselben Familie. Ergebnis: Shigella sonnei, Proteus vulgaris.

29. Abstrich von den Wänden des Abstellraumes bei Toilette 329, der bis zum 9. 9. 1959 mit fäkalbeschmutztem Papier angefüllt war und von den Kleinkindern als Spielraum benutzt wurde. Die Wände des Raumes waren z. Z. des Abstriches mit Urin angefeuchtet. Der Boden des Raumes wurde am 9. 9. mit einer Desinfektionslösung aufgewischt. Ergebnis: Salmonella typhi murium, Escherichia coli.

32. Abstrich von der Toilette 221, die von sieben Familien, insgesamt 27 Personen benutzt wird; u. a. wird diese Toilette auch von der Familie *Sch.* benutzt. Ergebnis: Shigella sonnei, Escherichia coli, Proteus vulgaris.

33. Türabstrich von der Toilette 221. Ergebnis: Salmonella typhi murium, Escherichia coli.

34. Abstrich von der Pendeltür (Flurtür). Ergebnis: Escherichia coli, Bacillus mesentericus.

35. Taubenkot. Ergebnis: Escherichia coli.

Die zunächst bis zum 30. Oktober 1959 dauernde Endemie hatte folgende Entwicklung:

Tabelle 3

Monat	Krankenhs.-Einweisg.	davon Ruhr E +	davon Salomon. +	davon Erwachs. männl.	davon Erwachs. weibl.
August	43	20	1		
September	38	15	2		
Oktober	13	9			
November	21	12			
Dezember	43	27	5		23
Januar 1960	15	6	3	4	
	173	89	11	4	23

Die Reaktion im Bereiche des Durchgangslagers ist noch nicht abgeklungen. Es werden laufend Bewohner eingewiesen, die zum größten Teil als Dauerausscheider beider Gruppen angesehen werden müssen, so daß bereits 15 Dauerausscheider in Gemeinschaftsunterkünften untergebracht worden sind.

Die gesundheitspolizeilichen Maßnahmen wurden
am 30. Oktober aufgehoben,
am 30. November wieder angeordnet,
am 18. Januar 1960 wieder aufgehoben.

In drei Jahren sind also aus dem Bereiche eines Lagers folgende Einweisungen vorgenommen worden:

Tabelle 4

Jahr	Einweisung	davon Ruhr E.	davon Salmon.	Erwachsene männl.	Erwachsene weibl.
1957	220	79	12	5	27
1958	77	17	8	5	6
1959	173	89	11	4	23
Zusammen:	470	185	31	14	56

*

Berücksichtigt man, daß seit 1950 z. B. monatlich 50 obdachlose Familien in Notunterkünfte eingewiesen werden, so bedeutet dies eine Aufnahme von 600 Familien jährlich oder etwa 1800 Personen im Jahr, wenn eine Familie erfahrungsgemäß mit 3 Personen anzusetzen ist. Es wurden demnach in 10 Jahren 18 000 Personen als Obdachlose in diesen Wohnbehelfen aufgenommen. Allein daraus ist ersichtlich, daß sich der „Bodensatz" einer Großstadt bei der Einwohnerzahl von 1,8 Mill. niemals auf 8000 Obdachlose reduzieren wird. Diese Erkenntnis sollte bei künftigen Planungen berücksichtigt werden, wie auch über die Behandlung des auf uns zukommenden Personenkreises nur die Praktiker etwas auszusagen haben sollten. Auch eine Endemie kann nur unter diesen Aspekten erfolgreich bekämpft werden.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. F.-W. Sadoni, Hamburg-Gr.-Flottbek, Gottorpstr. 35.

DK 616.34 - 036.21 - 07 : 616 - 058.4/.51

FRAGEKASTEN

Frage 46: Auf S. 937 bis 943 des vorigen Jahrgangs der Wochenschrift erwähnt *W. Trummert* in seiner Arbeit „Über den Berufsunfall des Arztes und dessen Versicherungsschutz", daß in den letzten Jahren die Fälle von Wundinfektion durch pyogene Keime einschließlich der Sepsis-Fälle seltener geworden sind. Ist diese Auffassung wirklich zutreffend, und hat sich die Therapie-Prognose der septischen Krankheiten unter den neuen Möglichkeiten (Antibiotika, Kortikoide, Antikoagulantien) wesentlich verändert? Welche allgemeinen Richtlinien für die Sepsis-Therapie können heute gegeben werden?

1. Antwort: Ich nehme an, daß der Anfragende sowohl traumatische als auch Operationswunden im Auge hat. — Was die ersteren betrifft, so hatte zweifellos in den letzten 40 Jahren — schon lange vor der Ära der Sulfonamide und der Antibiotika — die Technik der sofortigen chirurgischen Wundversorgung das **Infektionsrisiko** verringert. Wenn eine Infektion vorkommt, so ist sie zumeist auf Streptokokken oder aber auf Anaerobier zurückzuführen; die Antibiotika, welche bei diesen beiden Keimarten sehr wirksam geblieben sind, konnten die Häufigkeit von infektiösen Komplikationen noch weiter eindrucksvoll vermindern.

Dasselbe trifft nicht ganz für die Infektionen auf Operationswunden zu: hier stieg die Häufigkeit in den letzten Jahren an. Staphylokokken sind am meisten ursächlich verantwortlich. Die amerikanischen Chirurgen haben unter dem Schlagwort „Cross-infection in Hospitals", deutsche Chirurgen unter „Staphylokokken-Hospitalismus" diese Gefahr unterstrichen; hier ist der Mißbrauch von Antibiotika angeschuldigt worden, welcher die Zahl der antibiotikaempfindlichen Staphylokokkenstämme reduziert und die resistenten Stämme anwachsen ließ. Die beste Prophylaxe dieser gefürchteten Infektion ist sicher die Beschränkung der Antibiotika-Medikation auf solche Fälle, „wo es sich wirklich lohnt", und andererseits der Verzicht auf antibiotische Behandlung von „Bagatellfällen", wie es der Deutsche Chirurgenkongreß 1957 in München formuliert hat. Gleichzeitig müssen weiterhin die Regeln der Asepsis, die von den Chirurgen der Jahrhundertwende schon so klar definiert worden sind, mit äußerster Strenge beobachtet werden — nicht nur im Operationssaal selbst, sondern auch in den Verbandszimmern usw. Eine hastige Antibiotika-Therapie ist außerstande, einen wirksamen Schutz gegenüber Verstößen gegen die Asepsis zu garantieren.

Dr. med. *Robert Worms,* Médecin des Hôpitaux,
Chefarzt der Med. Klinik des Hôpital Lariboisière; Paris X^e^.

2. Antwort: Daß **Infektionen durch pyogene Keime** in den letzten Jahren erheblich seltener geworden sind, wird wohl in Klinik und Praxis niemand bestreiten. Freilich haben wir das Problem des „Hospitalismus" (wieder-) kennenlernen müssen, worauf *R. Worms* oben hingewiesen hat. Eine der häufigsten septischen Komplikationen war früher die uterine Infektion (verlaufend als Prozeß im Hohlorgan selbst — nicht alle diese Fälle entsprachen nach *Schottmüller* der Sepsis-Definition — bzw. als lymphangitische oder als thrombophlebitische Sepsis). *Bingold* hatte schon 1950—1952 auf den Rückgang dieser Fälle hingewiesen und damals auch betont, daß insbesondere seit Kriegsende auch ganz allgemein in Europa eine Abnahme der Anaerobier-Infektionen zu verzeichnen sei, die weder durch Verbesserung der Hygiene, der ärztlichen Versorgung und der Aufklärung der Bevölkerung, noch durch Vervollkommnung der Therapie genügend erklärbar sei. (Bei der septischen Infektion post abortum könnte allenfalls ein gewisser „Fortschritt" in der Methodik unerlaubter Eingriffe vermutet werden!) — Eine Sonderstellung unter den septischen Erkrankungen hatte auch statistisch die Endocarditis lenta, die bekanntlich nach dem zweiten Weltkrieg ebenso wie nach 1914—1918 beinahe den Aspekt einer Epidemie annahm und inzwischen wieder recht selten geworden ist (übrigens findet sich — worauf *Spang* und *Gabele* hingewiesen hatten — die erste deutsche Beschreibung dieser Krankheit bei *Kreysig,* 1815; vielleicht war in der Folgezeit der Napoleonischen Kriege damals bereits eine Häufung der Endokarditis-Fälle eingetreten?).

Daß **Sepsis-Fälle** seltener wurden und damit der jüngeren Ärztegeneration weniger geläufig sind, kann die Diagnosestellung erschweren. Die Prognose ist auch heute noch in den Fällen ernst, wo entweder der Herd schwer erkennbar oder von antibiotischen Mitteln auf Grund anatomischer Gegebenheiten nicht in ausreichender Konzentration erreicht wird; auch der Allgemeinzustand des Kranken (z. B. nach schwerem Unfall, Operationen etc.) kann gravierend wirken. Auf den Erregernachweis, der mit allen Mitteln zu versuchen ist — Wundabstriche, Abimpfung von Abszessen oder Hautmetastasen, Blut- und Knochenmarkskultur; eventuell auch Urin- oder Liquorkultur —, kann heute um so weniger verzichtet werden, als durch Testung in vitro eine wirklich optimale Auswahl des Heilmittels getroffen werden kann.

Wichtig ist bei der Auswahl und Dosierung der Antibiotika auch noch die Kenntnis der Organkonzentration und der Ausscheidungswege; so sollte man z. B. bei einer pyogenen Harnwegsinfektion bedenken, daß nach *A. Kekwik* im Urin noch 75% wirksame Konzentration von Penicillin ausgeschieden wird, 50 bis 60% Streptomycin, jedoch nur 15% bei Aureomycin und Terramycin (oral gegeben), während Chloromycetin nur zu 10% wirksam ausgeschieden wird und zu 80% chemisch verändert und unwirksam. Dies bedeutet, daß unter Umständen mit einem in vitro optimalen Mittel infolge der geringen Organkonzentration weniger erreicht werden dürfte als mit einem scheinbar unvorteilhafteren Mittel. Es wäre wünschenswert, daß die Kenntnis über Organgängigkeit durch systematische Untersuchungen erweitert und allgemein bekanntgemacht würde. — Kann im Einzelfall kein rascher Erregernachweis abgewartet werden, so muß man — wie *P. Christ* kürzlich betonte — sich auf die klinische Diagnose stützen. Die Erkennung der Eintrittspforte der Bakterien und der daraus gezogene Schluß auf die mutmaßliche Art der Erreger sind für die Entscheidung, welches Medikament angewandt werden soll, auch deshalb besonders wichtig, weil es mindestens 1—2 Tage dauert, bis die Erreger mit bakteriologischen Methoden aus dem Blut isoliert sind und bis das Ergebnis der im Reagenzglas durchgeführten Empfindlichkeitsprüfung der Erreger gegen die einzelnen Medikamente vorliegt. In den ersten Tagen ist also der Arzt für die Frage nach der Art der Erreger und damit für die Wahl des Medikaments

ganz auf die Auswertung der Vorgeschichte der septischen Erkrankung und ihrer Symptome angewiesen. (Zudem gelingt der Erregernachweis aus dem strömenden Blut durchaus nicht immer, zumal wenn vor der Blutuntersuchung schon eine Behandlung mit Chemotherapeutika oder Antibiotika durchgeführt wurde.) — Der Wert einer unterstützenden Antikoagulantien-Therapie ist sehr umstritten; sie hat m. E. die Prognose einer bereits aufgetretenen Sepsis kaum verändert, sondern hauptsächlich prophylaktischen Nutzen. Anders steht es mit den Kortikoiden, die auch hier wirklich revolutionierend wirken, insbesondere die intravenöse Anwendung geeigneter Derivate bei schwerbedrohlichen toxischen Zustandsbildern. Ihr Effekt gehört mit zu den eindrucksvollsten Arzneiwirkungen überhaupt. So sahen wir kürzlich eine Patientin mit lymphangitischer Koli-Sepsis nach Kaiserschnitt, wo trotz optimaler Antibiotikaauswahl und -dosis offensichtlich der entzündliche Prozeß kaum ansprach, sondern ein bedrohliches Darniederliegen des Kreislaufes über Tage hinweg bestand, dem immer wieder mit intravenösen Gaben von Hydrocortison begegnet werden konnte. Man hatte durchaus den Eindruck, daß den Infektionsprozeß allmählich die körpereigenen Abwehrkräfte überwanden, die ohne die Unterstützung der Kortikoid-Therapie sicherlich gar nicht zur Entfaltung hätten kommen können, da die Patientin dem Kreislaufversagen erlegen wäre. (Selbstverständlich erfordert gerade diese Therapie die laufende, hochdosierte Weiterverabreichung von Antibiotika und entbindet nicht von allen sonst etwa angezeigten chirurgischen und allgemeintherapeutischen Maßnahmen, die jeweils aus dem klinischen Bild abgeleitet werden müssen. Auch soll die Kortikoid-Medikation bei septischen Krankheiten, als ausgesprochene Notfall-Therapie, mit entsprechender kritischer Zurückhaltung erwogen werden, d. h. den schweren Verlaufsformen und Komplikationen vorbehalten bleiben.)

Priv.-Doz. Dr. med. *W. Trummert*, München 9, Wunderhornstr. 8

REFERATE

Kritische Sammelreferate

Kardiologie

Cortison bei Herzinfarkt?

von H. KAISER

I.

Die Zahl der Herzinfarkte hat seit Kriegsende erheblich zugenommen. In der Behandlung wurden in den letzten Jahren wesentliche Fortschritte erreicht. Trotzdem ist die Prognose der Erkrankung schlecht (in Europa im Mittel 30% Letalität). Die Diskussionen über die zweckmäßigste Behandlung sind daher noch nicht abgeschlossen. In manchen Punkten bestehen unterschiedliche Auffassungen und Erfahrungen; jedoch findet sich in den grundsätzlichen Fragen der Therapie weitgehende Übereinstimmung. Nach dem jüngsten Schrifttum erwachsen der Behandlung folgende Aufgaben:

1. Ruhigstellung und Schmerzbekämpfung

Die Morphine werden vielfach abgelehnt, da sie einen dämpfenden Einfluß auf Atem- und Kreislaufzentrum haben, die aktive Blutmenge verkleinern, den Magenausgang kontrahieren und eine Obstipation provozieren (Brücke, Halhuber, Kaiser, Uhlenbruck, Wetzel, Wollheim).

Die Schmerzbeseitigung gelingt meist durch Novalgin intravenös, evtl. mit Zusatz von Polamidon, Cliradon oder ähnlichem. Zur Dämpfung wird Luminal (Hochrein), evtl. kombiniert mit Neuroleptika (Megaphen,. Atosil u. ä.) empfohlen (Gábor, Uhlenbruck, Schoen). Eine intensive neuroleptische Behandlung ist jedoch — besonders bei bestehendem Kollaps — nicht unbedenklich (Hauss, Hittmair, Landes). Aus diesem Grunde bevorzugen viele Kliniker dennoch die Morphine (Blondeau, Dennig, Gábor, Hauss, Hittmair, Kappel, Knipping, Landes, Raab, Reindell, Schoen, Wuhrmann).

2. Schockbekämpfung

Die Häufigkeit des initialen Kreislaufversagens wird — offenbar infolge unterschiedlicher Kriterien — sehr verschieden angegeben: Pollack 10%, Blondeau 10—15%, Wollheim 40%, Hauss 90%. Kappert beobachtete in 6% einen schweren Kollaps. Die Bedeutung des Schocks ergibt sich aus den Letalitätszahlen: Kappert 60%, Blondeau 50—90%, Halhuber 80—90%. ²/₃ aller Todesfälle an Herzinfarkt gehen zu Lasten des Schocks (Honey und Truelove). Die Schockletalität ist am ersten Tag am größten (25—30%) und beträgt 50% in den ersten 3 Tagen (Blondeau, Gábor). Mit jedem Tag, den ein Infarktkranker überlebt, wird also seine Prognose günstiger. Daraus ergibt sich, daß die Beherrschung des initialen Schockzustandes eines der kardinalen Probleme der Infarktbehandlung darstellt.

Zur Therapie eignen sich alle vasopressorischen Stoffe mit Ausnahme des Adrenalin, das die Herzfrequenz steigert und deshalb als kontraindiziert gilt (Mouquin, Raab, Wollheim). Die zuverlässigste Wirkung entfaltet zweifellos Nor-Adrenalin. Seine Anwendung ist jedoch an die Dauertropfinfusion und damit an die Klinik gebunden. Depot-Novadral enthält eine Abwandlung des Nor-Adrenalin und kann intramuskulär gegeben werden. Das Präparat hat eine gute und anhaltende Wirkung. Bei schwerem Kreislaufversagen ist jedoch die Resorption aus dem Muskel problematisch. Deshalb ist für die Anwendung in der Praxis im allgemeinen die intravenöse Injektion der „alten" Kreislaufmittel (Effortil, Sympatol, Peripherin u. ä.) am geeignetsten. Diese Präparate haben

jedoch eine kurze Wirkung und müssen deshalb in häufigen Intervallen (u. U. ½stündlich) injiziert werden.

3. Die gerinnungshemmende Behandlung
zielt darauf ab, die Progredienz der Koronarthrombose sowie die Entstehung von Thromben in den Herzhöhlen und von Thrombosen in der Peripherie zu verhindern. Die Gesamtergebnisse sind durch diese Therapie eindeutig verbessert worden. Die thrombo-embolischen Komplikationen sind um 50—80%, die Gesamtletalität um 20—50% abgesunken (Krueger). Trotz gewisser Risiken und trotz der finanziellen sowie arbeitsmäßigen Belastung, die diese Behandlung mit sich bringt, wird sie heute grundsätzlich von allen Klinikern befürwortet. Diskutiert wird lediglich noch, ob man alle Infarktpatienten behandeln soll oder nur ausgewählte. Voraussetzung für einen Erfolg ist jedoch die möglichst frühzeitige und langfristige Behandlung. Auch der Wert einer Dauerbehandlung mit gerinnungshemmenden Mitteln im Anschluß an einen Herzinfarkt gilt als erwiesen (Koller, Markoff). Die Zahl der Re-Infarkte kann dadurch entscheidend vermindert werden. Die Dauertherapie wird bei uns jedoch aus äußeren Gründen noch wenig durchgeführt.

4. Koronarerweiternde Mittel
werden vielfach gegeben; ihr Wert ist aber beim Infarkt umstritten (Hauss, Reindell). Die sicherste Methode zur Besserung der Koronardurchblutung ist die Sorge für einen ausreichenden Blutdruck (Hauss). Schoen hält eine initiale Gabe von Eupaverin zur Eröffnung der Kollateralgefäße für günstig. Längerdauernde Verabreichung ist jedoch wegen der depressorischen Wirkung zu vermeiden.

5. Zur Behandlung von Rhythmusstörungen
steht neben Chinin und Chinidin auch Novocainamid zur Verfügung.

6. Herzglykoside

Während Aschenbrenner, Matthes, Landes die grundsätzliche Gabe von Strophanthin beim Infarkt empfehlen, und Siebner eine Glykosidtherapie völlig ablehnt, steht die Mehrzahl der Kliniker auf dem Standpunkt, daß Glykoside nur bei nachweislichem Herzversagen indiziert sind. Im allgemeinen wird das Strophanthin bevorzugt, ohne daß (nach Wollheim) seine Überlegenheit gegenüber Digitalispräparaten bewiesen wäre. Das Auftreten einer Herzinsuffizienz nach Infarkt ist prognostisch äußerst ungünstig. Die Letalität beträgt 80% (Wollheim). — Kammerflimmern und Herzruptur sind therapeutisch nicht zu beeinflussen.

7. Der Allgemeinbehandlung
wird in letzter Zeit vermehrte Aufmerksamkeit geschenkt. Die „orthodoxe 6-Wochen-Bettruhe-Regel" wird — vor allem in USA — zunehmend aufgelockert. Man neigt zu einer mehr individualisierenden Einstellung (Halhuber).

Die Psyche des Kranken bedarf besonderer Beachtung. White tritt für eine Aufklärung des Patienten über seine Erkrankung ein. Schließlich spielt die Nachbehandlung (Markoff) und die Rehabilitation (Pierach) des Patienten nach dem Infarkt eine psychologisch und sozial gleich große Rolle.

II.

Als Hench 1948 das **Cortison** in die Therapie einführte, konnte er über erstaunliche Behandlungserfolge bei chronischem Gelenkrheumatismus berichten. Wenig später wurden andere, zu den sogenannten Kollagenosen gezählte chronische Erkrankungen mit diesem Hormon angegangen. Die Anwendung bei akuten Krankheiten galt aber als kontraindiziert. — Im Laufe der Jahre hat sich das Anwendungsgebiet des Cortison und seiner inzwischen entwickelten Derivate immer weiter ausgedehnt. Aus früheren Kontraindikationen wurden bewährte Indikationen: so z. B. bestimmte Verlaufsformen von Infektionskrankheiten einschl. der Tbc, verschiedene ödematöse Zustände, insulinresistenter Diabetes und andere.

Die Kortikoide wurden nun auch bei akuten und akut-bedrohlichen Krankheiten angewandt: akute allergische Reaktionen, schwere Vergiftungen und Intoxikationen, bedrohlich verlaufende infektiöse Erkrankungen, ja die verschiedensten Schock- und Kollapszustände. Das ursprünglich nur bei chronischen Krankheiten verwendete Hormon ist zum Notfalltherapeutikum geworden.

Auf die Gründe für diese offensichtliche Akzentverschiebung und die Begründung zur Anwendung der Kortikoide bei den verschiedenen Notfallsituationen kann hier nicht näher eingegangen werden (siehe bei Kaiser). Betont werden muß jedoch, daß die Unterscheidung von substitutiver Anwendung (Ausgleich eines im Organismus vorhandenen Defizits an Nebennierenrindenhormon) und pharmakodynamischer Therapie (Zufuhr unphysiologisch hoher Hormondosen zur Erzielung bestimmter pharmakologischer Effekte) nicht nur für das Verständnis der Wirkungen, sondern auch für die praktische Durchführung der Behandlung (Dosierung, Dauer der Behandlung, Nebenwirkungen usw.) notwendig ist.

Bei dieser Situation ist es nicht verwunderlich, daß Cortisonpräparate auch bei der akut-bedrohlichen Situation des Herzinfarktes angewendet werden. In ärztlichen Gesprächen wird über diese Frage viel diskutiert: Begeisterung, Skepsis und Ablehnung sind zu finden. Der literarische Niederschlag entsprechender Erfahrungen ist noch relativ gering und zudem weit verstreut. Es soll daher versucht werden, die bisherigen Erfahrungen kritisch zu sichten, um zu einem Urteil über Berechtigung, Indikationen, Wirkung und Risiko dieser Behandlung zu kommen.

III.

A. Unter welchen Vorstellungen kann die Anwendung von Kortikoiden beim Herzinfarkt überhaupt sinnvoll erscheinen?

1. Manchester hat beim schweren, besonders beim protrahierten **Schockzustand nach Herzinfarkt** das Vorliegen einer Nebennierenrinden-Insuffizienz nachweisen können. Ob es sich dabei um eine ursächliche oder Folgeerscheinung handelt, ist nicht entschieden; es ist wohl beides möglich. Weiterhin ergibt sich aus Untersuchungen von Fritz u. Levine, Ramey u. Mitarb. sowie Manchester, daß eine ausreichende Bildung von Nebennierenrindenhormonen die Voraussetzung für die Wirkung von Adrenalin und Nor-Adrenalin am Kreislauf ist. Bei adrenalektomierten Tieren kann das Kreislaufversagen durch Nor-Adrenalin allein nicht ausreichend beherrscht werden. Eine Normalisierung tritt erst nach Zugabe von Glukokortikosteroiden ein. Die Steroidhormone sensibilisieren die kontraktilen Elemente der Blutgefäße für pressorisch wirkende Substanzen. Miller u. Mitarb. betonen ebenfalls, daß bei Patienten im Schock eine NNR-Erschöpfung eintreten könne, welche die Reaktion des Gefäßsystems auf Nor-Adrenalin mindert. Daraus ergibt sich die theoretische Berechtigung für die bereits vielfach geübte und empirisch bewährte Anwendung von Cortisonpräparaten bei Schock- und Kollapszuständen, die auf die übliche Therapie, insbesondere auf Nor-Adrenalin, nicht reagieren. Man wird daher auch beim therapieresistenten Schock nach Herzinfarkt mit einem Erfolg durch Kortikoide rechnen können. Diese Anwendung entspricht einer Substitutionstherapie.

2. Da im akuten Stadium des Infarktes häufig **entzündliche Allgemeinerscheinungen** bestehen (Fieber, Leukozytose mit Linksverschiebung, Senkungsbeschleunigung, Elektrophoreseveränderungen usw.) könnte die Anwendung der antireaktiven Steroide auch zur Dämpfung dieser Erscheinungen begründet sein (unspezifische pharmakodynamische Therapie).

3. Schließlich könnte sich der **psychomotorisch stimulierende Effekt** der Kortikoide auch auf die psychische Verfassung des Infarktpatienten günstig auswirken und damit zu einer schnelleren Überwindung des subjektiven Krankseins führen. Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß die Hormone unter Umständen erregend wirken können und daß eine inadäquate Stimmungslage möglicherweise sogar nachteilig sein kann.

B. Welche Risiken könnte eine Cortisontherapie beim Herzinfarkt haben?

Auf die allgemeinen Gefahren einer Steroidhormonbehandlung sei hier nicht näher eingegangen. Sie gelten selbstverständlich auch beim Herzinfarkt. Betont werden muß jedoch, daß eine reine Sub-

stitutionstherapie, wie sie etwa für die Schockbekämpfung in Frage kommt, keine Nebenwirkungen verursachen kann.

1. Die erste Frage beim Herzinfarkt ist natürlich, ob durch die Verabreichung dieser proliferationshemmenden Hormone eine nachteilige **Beeinträchtigung der Vernarbung des Infarktes** zu befürchten ist. Hierzu liegen eine Reihe von experimentellen Untersuchungen vor. Bei Hunden wurde durch Unterbindung einer Koronararterie ein artifizieller Infarkt gesetzt.

Chapman u. Mitarb., Hoover u. Manning sowie Opdyke u. Mitarb. sahen keinen Einfluß von Cortison auf Ausdehnung und Vernarbung des experimentell gesetzten Infarktes. Johnson u. Mitarb. stellten fest, daß Cortisongaben zu einer geringeren Mortalität, kleineren Schwielenbildung und besseren Revaskularisierung des Myokards führen. Gerisch u. Campeau kommen auf Grund ihrer experimentellen Untersuchungen zu dem gleichen Ergebnis und berichten zusätzlich, daß sich die Tiere insgesamt schnell erholt haben und daß sich weniger Thrombosen in kleinen Gefäßen fanden. Sie nehmen an, daß Cortison eine erweiternde Wirkung auf die Zerebral- und Koronargefäße habe, während die Gefäßperipherie verengt würde. Norman u. Mitarb. sahen bei Verabreichung von 2,5 mg Cortison pro kg beim Hund (was etwa einer Dosis von 100 mg beim Menschen entspräche) eine Verkleinerung der Nekrose und eine normale Vernarbung. 10 mg Cortison p. kg Hund (etwa einer Dosis von 600 mg beim Menschen entsprechend) über längere Zeit gegeben, behinderten jedoch die Vernarbung.

Auf Grund dieser experimentellen Ergebnisse kann man also annehmen, daß „normale" Dosen, kurzfristig gegeben, keinen nachteiligen Einfluß auf die Vernarbung des Infarktes haben und daß sie möglicherweise sogar das morphische Geschehen günstig beeinflussen.

2. Cortison und seine Derivate können die **Blutgerinnung** beeinflussen. Ihre Anwendung erscheint deshalb beim Herzinfarkt, bei dem ja thromboembolische Komplikationen häufig sind, nicht unbedenklich. Nach den bisherigen klinischen Erfahrungen ist dieses Risiko jedoch gering.

Fleischhacker sah bei über 200 Patienten mit arteriosklerotisch bedingten Gefäßveränderungen keine vermehrte Thromboseneigung durch eine Kortikoidbehandlung. Da der Wert der Antikoagulantientherapie als gesichert gelten kann, sollte man aber Cortisonpräparate nie ohne eine gleichzeitige gerinnungshemmende Therapie verabreichen. Unter dieser kombinierten Behandlung sahen Giraud, Russek u. Zohmann sowie Knick keinerlei Komplikationen.

3. Schließlich muß noch diskutiert werden, ob das **Auftreten eines Herzinfarktes** unter Umständen durch eine Cortisontherapie **bedingt, begünstigt oder ausgelöst** werden könnte. Selye hat im Rahmen seiner ausgedehnten tierexperimentellen Studien über Herznekrosen durch gleichzeitige Verabreichung von gluko- und mineralo-aktiven Kortikoiden, Elektrolyten (vorwiegend Na-Salze) und Stress unter gewissen Bedingungen Herznekrosen auslösen können. Das Auftreten dieser Veränderungen konnte durch K- und Mg-Salze verhindert werden. Außerdem sah Selye durch kombinierte Verabreichung von Nor-Adrenalin und Glukokortikoiden bei Ratten diffuse Herzläsionen, die ebenfalls durch Mg-Salze zu verhindern waren. Ob und inwieweit diese unter bestimmten Bedingungen des Tierexperiments gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen übertragen werden können, ist noch nicht abzusehen.

Kilbourne u. Mitarb. sahen bei unter Cortison stehenden Mäusen nach Infektion mit Coxsackie-Viren Herznekrosen auftreten. Goodman u. Baxter beobachteten bei einem, wegen Nephrose mit täglich 40 mg Prednison behandelten Patienten nach 8 Tagen anginöse Beschwerden und ein infarktverdächtiges Ekg. Nach zweiwöchiger Cortisonpause konnte die Therapie ohne Komplikationen weitergeführt werden. Daneo beschreibt einen *Bechterew*-Patienten, der nach siebentägiger Behandlung mit je 30 mg Prednison im Anschluß an eine Emotion einen tödlichen Infarkt erlitt. Der Autor diskutiert, ob die Steroidbehandlung evtl. als begünstigender Faktor angesehen werden könnte. Schließlich weist Berg darauf hin, daß auch allergische Faktoren für die Auslösung eines Infarktes verantwortlich sein können, und daß auch Cortison als Allergen wirken kann. Demgegenüber betont Wetzel aus der Klinik *Hochrein* ausdrücklich, klinisch nie einen Infarkt nach Kortikoidbehandlung gesehen zu haben.

Diese Einzelbeobachtungen sind selbstverständlich ernst zu nehmen. Einen schlüssigen Zusammenhang zwischen Cortisontherapie und Infarktpathogenese lassen sie aber nicht erkennen. Für die Behandlung der Folgeerscheinungen eines eingetretenen Infarktes dürften sie jedenfalls nicht prohibitiv sein. Dies um so weniger, wenn die Kortikoide aus vitaler Indikation verabreicht werden.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, daß die Verwendung von Kortikoiden beim Herzinfarkt — sachgemäße Durchführung der Behandlung vorausgesetzt — keine größeren Risiken aufweist als die Anwendung dieser Mittel bei anderen akuten Krankheitszuständen.

IV.

Bei Durchsicht der für diese Zusammenstellung verwendeten klinischen Literatur zur Herzinfarkttherapie ergibt sich hinsichtlich der Stellungnahme zur Cortisonbehandlung eine Einteilung in 4 Gruppen:

A. Cortisonanwendung wird überhaupt nicht erwähnt.
B. Cortisonempfehlung auf Grund eigener (kasuistisch mitgeteilter) Erfahrungen.
C. Kortikoidanwendung wird nach theoretischen Überlegungen oder dem klinischen Eindruck empfohlen.
D. Cortisontherapie wird abgelehnt.

Zu A. Berücksichtigt man nur das Schrifttum der Jahre 1958 und 1959 — zuvor war diese Therapie in Europa noch wenig gebräuchlich —, so finden sich keine Hinweise auf die Kortikoidanwendung bei Aschenbrenner, Blondeau, Gábor u. Mitarb., Gassner, Kresbach, Landes, Mouquin.

Zu B. Die ersten klinischen Erfahrungen stammen von Manchester, der 1955 über 7 Infarktpatienten berichtete, welche 8—34 Tage im Schock waren und auf Nor-Adrenalin nicht reagierten. Auf Grund der Eosinophilenzählung und der Steroidausscheidung war eine Nebennierenrinden-Insuffizienz anzunehmen. Auf Cortisol, DOCA, Natrium und Nor-Adrenalin traten dramatische Reaktionen des Kreislaufs ein. Nach Überwindung des Infarktes ließen sich in keinem Falle mehr Zeichen einer NNR-Insuffizienz feststellen.

Gerisch u. Campeau behandelten auf Grund ihrer eigenen experimentellen Untersuchungen (s. o.) 28 Pat. 10 Tage lang mit Cortison (am 1. Tage 300 mg, am 2. Tage 200 mg, dann täglich 100 mg). Bei 19 Pat. bestand ein Schockzustand oder eine Herzschwäche, bei 8 wurden Arrhythmien beobachtet. Die Cortisonwirkung wird als positiv beurteilt. Nebenwirkungen traten nicht auf. Besonders hingewiesen wird auf die günstige Beeinflussung der Psyche. Interessant noch der Hinweis, daß die Dicumaroldosis nach Absetzen der Cortisontherapie erhöht werden mußte.

Eine besonders eingehende Studie über das Thema legt Giraud vor. Bei 13 klinisch sehr genau kontrollierten Patienten mit frischem Herzinfarkt wurde Prednison gegeben (10—30 mg über 6—12 Tage). Am eindrucksvollsten war der Effekt auf die entzündlichen Erscheinungen (Fieber, Senkung, Hyperfibrinämie). Rhythmusstörungen und der Allgemeinzustand wurden ebenfalls günstig beeinflußt. Eine signifikante Wirkung auf den Blutdruck wurde nicht gesehen. Die Blutgerinnung war bei gleichzeitiger Antikoagulantientherapie nicht beeinträchtigt. Die elektrokardiographisch kontrollierte Vernarbungstendenz der Infarkte wurde weder beschleunigt noch gehemmt. Giraud empfiehlt die Kortikoidbehandlung deshalb vor allem beim Infarkt mit starker entzündlicher und febriler Reaktion.

Emich u. Köllner gaben 8 Pat. mit frischem Infarkt neben Antikoagulantien täglich 30 mg Prednison. Das Kollapsstadium wurde dadurch gut überwunden. Auffallend war weiter der günstige Einfluß auf die Psyche. Trotz Überwindung des Kollapszustandes starben 4 Kranke mit besonders ausgedehnten Infarkten 5—6 Tage später.

Muhammad gab 3 Patienten mit schwerem, auf jede Therapie refraktärem Schock 15—30 mg Prednison oder Prednisolon täglich oral. In 2 Fällen trat eine dramatische Besserung ein. Die Behandlung wurde nur 3—4 Tage durchgeführt, um die Infarktheilung nicht

zu stören. Wegen der hohen Schockletalität wird die Anwendung der Steroide in schweren Fällen dringend empfohlen.

Bertola u. Catelli verabreichten 21 Pat. mit frischem Infarkt Prednison (beginnend mit 20—30 mg, zurückgehend auf 5 bis 10 mg) insgesamt 20—30 Tage. 3 Kranke — das sind 13,3% — kamen ad exitum. Von der ohne Steroide behandelten Kontrollgruppe starben 25%. Am auffallendsten war der Einfluß auf die entzündlichen Erscheinungen (Fieber, Leukozytose, Blutsenkung). Der Allgemeinzustand und das subjektive Befinden besserte sich sehr schnell. Meistens setzte auch eine starke Diurese ein. Der Gesamtkrankheitsverlauf wurde abgekürzt. Puls und Blutdruck sind nicht beeinflußt worden. Häufige Ekg-Untersuchungen zeigten keine Veränderungen im Vergleich zu den Kontrollfällen. Störungen der Blutgerinnung traten nicht auf; auch sonst keine Unverträglichkeitserscheinungen.

Toja u. Accosato berichten von 16 Pat., die — überwiegend am 1.—5. Krankheitstag beginnend — Prednison oral bekamen (zunächst 20—30 mg, zurückgehend auf 12—15 mg). Besonders günstige Effekte zeigten sich bei Kranken mit Rhythmusstörungen, speziell bei Überleitungsstörungen, während intraventrikuläre Veränderungen nicht beeinflußt wurden. Auch bei schwerem Schock war die Medikation vorteilhaft.

Bohn hat sich eingehend mit der Anwendung der **Kortikoide beim Kreislaufversagen** beschäftigt. Der protrahierte Kreislaufkollaps führt zu einer Mangeldurchblutung des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems und damit zu einem Nebennierenversagen. Kreislaufmittel allein können dann keine Wirkung entfalten. Erst die Zugabe von Kortikoiden führt zur Überwindung des Zustandes. Bohn hat diese tierexperimentell bereits belegte Tatsache (s. o.) mit Hilfe der laufenden Blutdruckmeßregistrierung nach *Bucke-Brecht* (s. Abb. 1) am Kranken exakt demonstrieren können. Aus dieser Untersuchung ergibt sich gleichzeitig die praktisch sehr wichtige Feststellung, daß Glukokortikoide allein keine ausreichende Kreislaufwirkung haben. Sie schaffen vielmehr erst die Voraussetzung für das Wirksamwerden pressorischer Substanzen. Die alleinige Verabreichung eines Cortisonpräparates ist also noch keine Schockbehandlung!

Phelps u. Lindsay beobachteten einen Zweitinfarkt der Vorderwand mit Einschluß des Septums, der einen totalen Block auslöste. Der Patient hatte trotz hoher Dosen Ephedrin und Nor-Adrenalin über 10 Stunden schwere, immer häufiger werdende *Adams-Stokes*-Anfälle. Eine Stunde nach Verabreichung von 100 mg Cortison waren die Anfälle beseitigt und im 8 Stunden später angefertigten Ekg war ein normaler Sinusrhythmus nachweisbar. Die Autoren nehmen an, daß die Leitungsunterbrechung nicht durch eine Nekrose, sondern durch sekundär-entzündliche Erscheinungen bedingt war.

Es sei noch auf **Infarkt-Folgeerscheinungen** hingewiesen, über deren Behandlung mit Kortikoiden positive Erfahrungen vorliegen:

Dressler berichtete seit 1955 mehrfach über ein **Postmyokardinfarkt-Syndrom,** das mit Fieber, Brustschmerzen, Perikarditis und unter Umständen mit Lungenentzündung einhergeht. Im Ekg finden sich keine Zeichen eines Re-Infarktes oder einer weiteren Ausdehnung des bestehenden Infarkts. Röntgenologisch ist der Herzschatten oft vergrößert, einem Perikarderguß entsprechend. Die Häufigkeit des Syndroms wird mit 3—4% angegeben. Ursächlich nimmt Dressler ein allergisches Geschehen auf dem Boden einer Sensibilisierung durch nekrotisches Herzmuskelgewebe an. Die Prognose des Syndroms ist auch ohne Behandlung gut. Es kann jedoch lange Zeit anhalten. Durch Kortikoide sind die Erscheinungen prompt zu unterdrücken. Groeneveld bestätigt auf Grund einer einschlägigen Beobachtung die Erfahrungen von Dressler.

Nach Markoff ist in etwa 20% der Fälle im Anschluß an einen Herzinfarkt ein **Schulter-Hand-Syndrom** zu erwarten. Obwohl die Prognose gut ist, handelt es sich um ein langwieriges Leiden (Restitution in 1—2 Jahren). Neben physikalischer Therapie hat sich eine Gabe von 10—30 mg Prednison 6—12 Tage lang bewährt. Auch Giraud berichtet, daß sich Periarthritis humeroscapularis, Schulter-

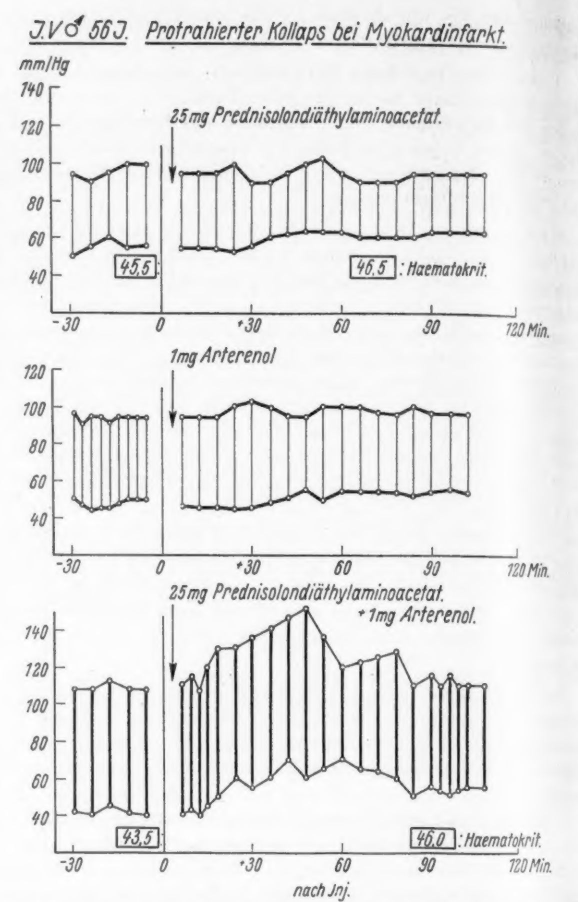


Abb. 1: Intravenöse Injektion eines schnell wirksamen Prednisolonesters (a) beeinflußt den beim Herzinfarkt im protrahierten Kreislaufkollaps tief abgesunkenen Blutdruck ebensowenig wie Zufuhr von 1 mg Arterenol (b), während gleichzeitige Gabe von Arterenol und Prednisolon deutlichen und anhaltenden Blutdruckanstieg bewirkt (c) (fortlaufende Blutdruckregistrierung nach *Bucke-Brecht*).
Aus *H. Bohn*, Mk. ärztl. Fortbild., 5 (1959), S. 208.

Hand-Syndrom und Thoraxschmerzen nach Infarkt bei frühzeitiger Anwendung der Steroide prompt und endgültig beseitigen lassen.

Zu C. Eine große Anzahl von Autoren empfiehlt Kortikoide zur Schockbekämpfung beim Infarkt, insbesondere wenn Analeptika, speziell Nor-Adrenalin, keine ausreichende Wirkung zeigen (Fiegel, Fleischhacker, Griffith, Halhuber, Hloucal, Kaiser, Kappert, Knebel, Lian, Overkamp, Raab, Sampson u. Mitarb., Tilling, Wetzel).

Bickel sah gute Erfolge, möchte aber die Behandlung noch nicht zur Routinetherapie erklären. Hauss hat ebenfalls in einzelnen Fällen gute Wirkung und keinen Schaden gesehen, will jedoch auf Grund seiner Erfahrungen noch keine endgültige Beurteilung abgeben.

Als spezielle Indikation für die Anwendung von Kortikoiden weist Bickel auf die Behandlung von Rhythmusstörungen und Kappert auf den *„Adams-Stokes"* hin. Fleischhacker betont die rasche Beseitigung des Kollapses und die Besserung des Herzschmerzes. Kortikoide können nach seinen Erfahrungen unmittelbar lebensrettend wirken.

Tilling berichtet, daß das bedrohliche Schocksyndrom mit mehrstündiger hypotoner Pulslosigkeit und extremer Tachykardie häufig erst nach intravenösen Prednisolongaben rasch und definitiv beseitigt werden kann. Nach Raab kann durch die kombinierte Verabreichung von Cortison und Kochsalz die unter Umständen zuvor unwirksame Nor-Adrenalin-Verabreichung prompt einen optimalen Effekt zeigen.

Fiegel konnte bei 23 Infarktpatienten das Kreislaufversagen durch Kortikoide beherrschen und den Schmerzzustand günstig be-

einflussen. Außerdem hätten sich die Infarktzeichen im Ekg auffallend rasch zurückgebildet.

Die Frage, ob der praktische Arzt, der zu einem Pat. mit bedrohlichem Infarktschock gerufen wird, Kortikoide spritzen solle und dürfe, wird heute von auf diesem Gebiete erfahrenen Klinikern ausdrücklich bejaht (Bohn, Halhuber, Scheiffarth, Tilling). Die Risiken einer kurzfristigen Verabreichung sind minimal; die Wirkung kann lebensrettend sein. Kontraindikationen dürfen bei vitaler Indikation vernachlässigt werden. Es müssen jedoch — wie schon oben ausgeführt — gleichzeitig Kreislaufmittel gegeben werden! Erst nach Überwindung des Schocks soll man den Kranken in die Klinik transportieren.

Zu D. Eine ablehnende Haltung zeigt Wuhrmann, und zwar mit dem Hinweis, daß er „mit Steroidhormonen im ganzen keine guten Erfahrungen gemacht" habe. Er verwendete 50 mg Prednisolon in 500 ccm Infusionsflüssigkeit. Nähere Einzelheiten werden nicht angegeben. Anttonen u. Rautakoski behandelten 86 Fälle (60 waren im Schock) mit ATCH; davon starben 17 Pat. Von 73 ohne ATCH behandelten Kranken (19 im Schock) starben 18. Die Verf. berichten, daß ACTH bei keinem schweren Schockzustand wirksam gewesen sei. Bei leichteren Fällen und zur Schockprophylaxe beurteilen sie die Medikation günstiger. Komplikationen traten nicht auf. Diese 1956 mitgeteilten Ergebnisse können heute wohl dahingehend interpretiert werden, daß im Falle eines schweren Schocks mit einer Erschöpfung der Nebennierenrinde zu rechnen ist und daß deshalb ACTH unwirksam bleiben muß.

Bergy u. Mitarb. gaben 5 Pat. mit Herzinfarkt 48 Stunden nach dem Ereignis alle 6 Stunden 75 mg Cortison (300 mg täglich) und ab dem 12. Tag 25 mg täglich. Dabei sahen sie keinen Einfluß auf den Blutdruck und den Krankheitsverlauf. 2 Pat. starben. In allen Fällen trat eine leichte Natrium- und Wasserretension auf (Cortison!).

V.

Überblickt man die bisher vorliegenden experimentellen und klinischen Erfahrungen, so kann man zusammenfassend zur Frage Cortison und Herzinfarkt folgendes feststellen:

1. Die Anwendung von Kortikoiden gehört nicht zur Routinetherapie des Herzinfarktes.

2. Cortisonpräparate können beim Herzinfarkt indiziert sein:

   a) wenn ein schwerer, insbesondere protrahierter Schockzustand vorliegt, der allein durch vasopressorisch wirkende Medikamente (insbesondere Nor-Adrenalin) nicht zu beherrschen ist. In diesen Fällen muß eine (u. U. relative) NNR-Insuffizienz angenommen werden. Deshalb kann die Steroidtherapie lebensrettend sein

   b) wenn ein schweres, entzündliches Allgemeinbild vorliegt (hohes Fieber, Prostration),

   c) bei Auftreten von Rhythmusstörungen, insbesondere bei gestörter Überleitung (*Adams-Stokes*-Anfälle),

   d) beim sogenannten Postmyokardinfarkt-Syndrom,

   e) bei Periarthritis humeroscapularis bzw. Schulter-Hand-Syndrom nach Infarkt.

3. Außer den üblichen Kontraindikationen der Cortisontherapie bestehen beim Herzinfarkt keine erhöhten Risiken, wenn die Behandlung kurzfristig und in Kombination mit Antikoagulantien durchgeführt wird.

4. Die 1—2malige intravenöse Injektion eines Cortisonpräparates gemeinsam mit Kreislaufmitteln kann als begründete und unbedenkliche Notfallsmaßnahme beim schweren Schock angesehen werden.

VI.

Zuletzt ist noch die **Frage nach dem geeigneten Präparat,** der besten **Applikationsform** und der **Dosierung** zu stellen: Die indirekte Cortisontherapie mit ACTH scheidet für die Behandlung aller Zustände, bei denen ein Nebennierenrindenversagen vorliegt oder anzunehmen ist, also auch für den Herzinfarkt aus (s. die Erfahrung von Anttonnen u. Rautakoski).

Obwohl Cortisol (= Hydrocortison) als das physiologische Hormon für die reine Substitutionstherapie am geeignetsten erscheint, ist es — ebenso wie Cortison — wegen der natrium- und wasserretinierenden Wirkung für die Behandlung von Herzinfarktkranken nicht unbedenklich.

Auf Grund der bisherigen Erfahrungen scheinen die Derivate Prednison und Prednisolon am günstigsten. Störungen von seiten des Elektrolyt-Wasserhaushaltes sind bei den üblichen Dosen nicht zu befürchten. Auch gegen Methylprednisolon wird man keine Bedenken haben.

Während der akuten Phase des Herzinfarktes ist die intravenöse Injektion zweifellos die Applikation der Wahl. Bei Venenkollaps kommt die Injektion in die Vena anonyma oder auch die intraarterielle, die intrachoanale, die intrasternale, schließlich auch die intrazisternale Injektion in Frage. Orale und intramuskuläre Gaben müssen bei darniederliegendem Kreislauf wegen der unsicheren Resorption problematisch bleiben. Zudem kommt es in den meisten Fällen auf eine möglichst schnell eintretende Wirkung an.

Die Anwendung von Kortikoiden zur Notfalltherapie ist praktisch erst in jüngster Zeit möglich geworden, seit wasserlösliche Ester zur Verfügung stehen, die eine unmittelbare intravenöse Injektion erlauben. Am meisten Verwendung fand bisher Prednisolonhemisuccinat (Solu-Decortin-H, Hostacortin-H solubile, Di-Adreson-S aquosum, Hydrocortidelt i.v.). Auch der Paperidinoazetathydrochlorid-Ester (Scherisolon solubile), ein Natrium-tetrahydrophthalat-Ester (Ultracorten-H wasserlöslich) und Methylprednisolonhemisuccinat (Urbason solubile) sind gebräuchlich.

Auf Grund der Kreislaufuntersuchungen kamen Bohn und seine Schule (von Kügelgen u. Mitarb.) zu der Feststellung, daß die Veresterung der Kortikoide mit Diäthylaminoazetat den schnellsten Wirkungseintritt ermöglicht. Bohn empfiehlt daher für alle Notfallssituationen die Anwendung von Dexamethason-diäthylaminoazetat (Solu-Fortecortin). Nach intravenöser Injektion dieses Präparates ist eine maximale Wirkung schon nach 7 Min. zu beobachten. Sie hält mehrere Stunden an. Scheiffarth u. Zicha kommen auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen und praktisch-klinischer Erfahrungen an 90 Pat. ebenfalls zu der Auffassung, daß Solu-Fortecortin für die Behandlung akut lebensbedrohender Situationen allen anderen bisher zur Verfügung stehenden Präparaten überlegen sei. Die Autoren betonen außerdem, daß die Wirkung dieses Mittels auch bei intramuskulärer und subkutaner Injektion sehr rasch eintritt.

Hat sich der Zustand des Patienten gebessert und soll die Kortikoidtherapie über die akute Phase hinaus durchgeführt werden, so ist Übergang auf orale Medikation ratsam. Hierbei ist Dexamethason dem Prednison und Prednisolon nicht grundsätzlich überlegen.

Insgesamt soll die Behandlung möglichst kurzfristig (maximal 14 Tage) durchgeführt werden. Zur Beendigung der Therapie ist Ausschleichen in der üblichen Weise nötig. Abschließende ACTH-Gabe ist jedoch bei kurzfristiger Behandlung nicht erforderlich.

Die **Dosierung** muß wie bei jeder Cortisontherapie individuell durchgeführt werden. Im Folgenden seien einige Empfehlungen gegeben, die als ungefährer Anhaltspunkt dienen können:

1. Beim schweren Schock:

Dexamethason		4 mg i.v.
Prednisolon		25—50 mg i.v.
Methylprednisolon		20—40 mg i.v.

   evtl. in mehrstündigen Intervallen wiederholt bis zur Überwindung des bedrohlichen Zustandes.
   Wenn Fortführung der Therapie indiziert:

Prednison/Prednisolon	etwa	25 mg oral
Methylprednisolon		20 mg oral
Dexamethason		4 mg oral

   mit täglicher Reduktion bis zum Ausschleichen.

2. Zur Dämpfung einer schweren entzündlichen Reaktion, bei Rhythmusstörungen und beim Postinfarkt-Syndrom:
   Prednison/Prednisolon beginnend mit etwa 30 mg, langsamer Rückgang auf 10—15 mg, anschließend Ausschleichen.
   Von den übrigen Kortikoiden müssen jeweils äquivalente Dosen gegeben werden.

3. Bei **Periarthritis humeroscapularis** und **Schulter-Hand-Syndrom**:
   Prednison/Prednisolon beginnend mit 20—25 mg, dann Rückgang auf 10—15 mg, insgesamt 10—14 Tage.
   Von den übrigen Kortikoiden äquivalente Dosen.
   Evtl. kommt auch lokale Infiltration mit Prednisolon-Kristallsuspension in Betracht.

Schrifttum: Anttonen, V. M. u. Rautakoski, A.: Ann. med. int. Fenniae, 45 (1956), S. 183. — Aschenbrenner, R. u. Erdmann, K. J.: Med. Klin., 14 (1959), S. 648. — Berg, H. H.: Mk. ärztl. Fortb., 9 (1957), S. 386. — Bergy, G. G., Burroughs, R. W. u. Bruce, R. A.: Amer. J. Med. Sc., 232 (1956), S. 513. — Bertola, A. u. Catelli, P.: Minerva med., 57/58 (1958), S. 2865. — Bickel, G.: Méd. et hyg. Genève, 413 (1958), S. 561. — Blondeau, M.: Vie méd. Paris H. S. (1959), S. 19. — Bohn, H.: Mk. ärztl. Fortb., 5 (1959), S. 208; Vortrag Int. Lehrgang f. prakt. Med., Meran (1959). — Brücke, F.: Dtsch. med. J., 9/10 (1956), S. 261. — Chapman u. M.: zit. nach Giraud. — Daneo, V.: Reumatismo, Milano; ref. Kongr. Zbl. inn. Med, 1 (1957), S. 117. — Dennig, H.: Mk. ärztl. Fortb., 11 (1957), S. 469. — Dressler, W.: Arch. int. Med., 103 (1959), S. 28. — Emich, R. u. Köllner, M.: Wien. klin. Wschr., 52 (1957), S. 989. — Fiegel, G.: Münch. med. Wschr., 46 (1958), S. 1769. — Fiegel, G. u. Kelling, W.: Münch. med. Wschr., 41 (1959), S. 1791. — Fleischhacker, H.: Wien. med. Wschr., 38/39 (1957), S. 767; Wien. klin. Wschr., 51 (1956), S. 989; Med. Klinik, 13 (1958), S. 485. — Fleischhacker, H. u. Klausgraber, F.: Herz- u. Gefäßkrankheiten. München (1959). — Fritz u. Levine: ref. J. Amer. med. Ass., 2 (1957), S. 158. — Gábor, A., Lukács, K. u. Pap, Z.: Münch. med. Wschr., 32 (1959), S. 1249. — Gassner, A.: Münch. med. Wschr., 6 (1958), S. 241. — Gerisch, R. A. u. Campeau, L.: Circulation, 5 (1957), S. 885; Amer. J. Cardiol., 1 (1958), S. 535. — Giraud, G.: Méd. et hyg. Genève, 399 (1958), S. 281. — Giraud, G., Latour, H., Puech, P., Lévy, A., Hertault, J. u. Minon, C.: ref. Presse méd. Paris, 46 (1957), S. 1084. — Goodman, H. C. u. Baxter, J. H.: J. Amer. med. Ass. 14 (1957), S. 1798. — Griffith, G. C., Wallace, W. B., Corchran, B., Nerlich, W. E. u. Frasher, W. G.: Circulation, 9 (1954), S. 527. — Groeneveld, H. P.: Ned. Geneesk., 103 (1959), S. 153. — Halhuber, M. J.: N. Z. f. ärztl. Fortb., 3 (1958), S. 218; Mk. ärztl. Fortbildung, 9 (1959), S. 449. — Halhuber, M. J. u. Kirchmair, H.: Notfälle in der inneren Medizin, 4. Auflage (1959), München u. Berlin. — Hauss, W. H.: Klinik der Gegenwart. 2. Bd. (1956); Dtsch. med. Wschr., 50 (1957), S. 2093; Mk. ärztl. Fortb., 10 (1958), S. 428. — Hittmair, A.: Wien. klin. Wschr., 20 (1956), S. 385. — Hloucal, L u. Klener, V.: Medizinische, 7 (1959), S. 285. — Honey u. Truelove: zit. nach Gábor u. M. — Hoover u. Manning: zit. nach Giraud. — Johnson: zit. nach Fleischhacker u. Giraud. — Kaiser, H.: Alm. f. ärztl. Fortb. (1956), S. 27; Alm. f. ärztl. Fortb. (1958), S. 113; Alm. f. ärztl. Fortb. (1959), S. 77; Ärztl. Sammelbl., 15 (1958), S. 438; Landarzt, 27 (1958), S. 875; Cortisonderivate in Klinik und Praxis, 3. Auflage. Darmstadt (1960). — Kappert, A.: Schweiz. med. Wschr., 34 (1959), S. 889. — Kilbourne, E. D., Wilson, C. B. u. Perrier, D.: Circulation, 1 (1957), S. 152. — Knebel, R.: Ärztl. Praxis, 9 (1959), S. 269. — Knick, B.: Ärztl. Wschr., 51/52 (1957), S. 1145. — Knipipng, H. W. u. Loosen, H.: Taschenbuch der Herz- und Kreislauftherapie. Stuttgart (1956). — Koller, F.: Mk. ärztl. Fortb., 9 (1959), S. 465. — Kresbach, E.: Wien. klin. Wschr., 40 (1958), S. 802. — Krueger, W.: Med. Klinik, 16 (1959), S. 789. — von Kügelgen, B., Rick, W. u. Koch, E.: Verh. Dtsch. Ges. Kreislauf-Forsch. (1959), S. 112. — Landes, G.: Münch. med. Wschr., 51 (1959), S. 2382. — Lian, C.: ref. nach Halhuber. — Manchester, B.: Circulation, 12 (1955), S. 745. — Markoff, N.: Praxis, 3 (1959), S. 49. — Matthes, K.: Praxis, 25 (1959), S. 578. — Miller, A. J., Shifrin, A., Kaplan, M., Gold, H., Billings, A. u. Katz, L. N.: J. Amer. med. Ass., 13 (1953), S. 1198. — Mouquin, M.: ref. Presse méd. Paris, 9 (1959), S. 2179. — Muhammad, A.: The Medicus, 4 (1959), S. 136. — Norman u. M.: zit. nach Giraud. — Opdyke u. M.: zit. nach Giraud. — Overkamp, H.: Medizinische, 35 (1959), K. 1550. — Phelps, M. D. u. Lindsay, J. D.: N. England J. Med., 256 (1957), S. 204. — Pierach, A. u. Gebhard, W.: Mk. ärztl. Fortb., 8 (1958), S. 359. — Pollack: zit. nach Gábor u. M. — Raab, W.: Medizinische, 1 (1957), S. 1. — Ramey, Goldstein u. Levine: ref. J. Amer. med. Ass., 2 (1957), S. 158. — Reindell, H.: in Lehrbuch der Inneren Medizin. Herausgegeben von L. Heilmeyer (1955). — Russek, H. J. u. Zohmann, B. L.: J. Amer. med. Ass., 163 (1957), S. 922. — Sampson u. Zipser: zit. nach Halhuber. — Schoen, R.: Verh. Dtsch. Ges. Kreislauf-Forsch. (1955), S. 38. — Selye, H. u. Basjusz, E.: Schweiz. med. Wschr., 46 (1958), S. 1147. — Siebner, H.: Münch. med. Wschr., 15 (1957), S. 715. — Tilling, W.: Med. Klinik, 8 (1957), S. 306; Münch. med. Wschr., 51 (1959), S. 2362. — Toja, G. u. Accosato, F.: Minerva med., 21 (1959), S. 765. — Uhlenbruck, P.: Mk. ärztl. Fortb., 8 (1959), S. 394; Alm. f. ärztl. Fortb. (1959), S. 15. — Wetzel, H.: Med. Klinik, 52 (1959), S. 2334. — White, P.: Schlüssel zur Diagnose und Therapie der Herzkrankheiten. Darmstadt (1957). — Wollheim, E.: Dtsch. med. Wschr., 51 (1956), S. 2080; Münch. med. Wschr., 52 (1957), S. 1973; Vortrag III: Europ. Cardiologenkongress. Stockholm (1956). — Wuhrmann, F.: Praxis, 1 (1959), S. 1.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. H. Kaiser, FA. f. innere Krankh., Alsbach a. d. Bergstraße, Weinbergstraße 12.

KLEINE MITTEILUNGEN

Tagesgeschichtliche Notizen

— Um die Rücksichtnahme für alte Leute im Straßenverkehr zu erleichtern, hat der Stadtrat von Brüssel (in Analogie zum weißen Stock der Blinden) gelbe Stöcke für Personen über 75 J. eingeführt. — Auch mehrere andere belgische Stadtverwaltungen beschlossen diese Regelung.

— Der Prozeß gegen die Verantwortlichen der Massen-Lebensmittelvergiftung in Meknes/Marokko begann am 11. April 1960. Dort waren bekanntlich im Sept. 1959 rund 10 000 Einwohner nach Genuß von Speiseöl, welches Schmieröl aus US-Luftwaffenbeständen enthielt, schwer erkrankt, und Tausende sind seitdem gelähmt. Die Schuldigen an der Vergiftungskatastrophe haben die Todesstrafe zu gewärtigen. Der Chefarzt der Med. Kliniken in Meknes hat der Münch. med. Wschr. einen ausführlichen klinischen Bericht zur Verfügung gestellt, der demnächst veröffentlicht wird.

Hochschulnachrichten: Dresden: Dr. med. habil. Adalbert Jansen, Oberarzt am Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie, wurde zum Doz. für Allgemeine Pathologie und spezielle pathologische Anatomie ernannt.

Freiburg i. Br.: Dr. Eckehart Gerlach, Oberassistent am Physiologischen Institut, wurde die Lehrbefugnis für Physiologie erteilt.

Gießen: Zu apl. Prof. wurden ernannt: Priv.-Doz. Dr. med. Eberhard Dodt, Doz. für Physiologie am W. G. Kerckhoff-Herzforschungs-Institut in Bad Nauheim, Priv.-Doz. Dr. med. Helmut Wagner, Oberarzt der Univ.-Frauenklinik.

Greifswald: Der Direktor der Orthopädischen Univ. Klinik, Prof. Dr. med. habil. H. Hofer, wurde zum Prof. mit Lehrstuhl ernannt.

Köln: Als Priv.-Doz. sind zugelassen worden: Dr. med. dent. Rudolf Voß für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Dr. med. Günter Rudolph für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie, Dr. med. Helmut Stickl für Kinderheilkunde.

Leipzig: Dr. med. Albert Schimpf, Oberarzt der Univ.-Hautklinik, habilitierte sich für Haut- und Geschlechtskrankheiten.

Geburtstage: 90.: Prof Dr. med. Ludwig Robert Müller, em. Ordinarius der Med. Univ.-Klinik Erlangen, am 26. April 1960. — **80.:** Prof. Dr. med. Anatol von Poppen, ehem. Chefarzt der Städt. Augenklinik in Bremen, am 10. April 1960. — **75.:** Prof. Dr. med. I. A. Amreich, em. Ordinarius der I. Univ.-Frauenklinik und später der II. Univ.-Frauenklinik in Wien, am 22. April 1960. — Prof. Dr. med. Adolf Nussbaum, apl. Prof. für Chirurgie in Bonn, am 4 Mai 1960. — **70.:** Der apl. Prof., Krankenhausdirektor i. R., Dr. Hermann Fischer in Erlangen, am 25. März 1960.

Todesfall: Prof. Dr. med. Charles Oberling verstarb am 12. 3. 1960 in Paris im Alter von 65. J. an einem Krebsleiden. Der aus Straßburg stammende Pathologe war Ordinarius für Cancerologie an der Med. Fakultät Paris und Leiter des (von *Gustave Roussy* begründeten) Krebsforschungsinstituts in Villejuif.

Berichtigung: Die Tagung der Rhein.-Westf. Ges. für Innere Medizin findet am 28. Mai 1960 in **Bonn** (nicht in Düsseldorf, wie irrtümlich angezeigt) statt.

Bezugsbedingungen: Halbjährlich **DM 15.20**, für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte **DM 10.80**, jeweils zuzügl. Postgebühren. Preis des Einzelheftes **DM 1.20.** Bezugspreis für **Österreich:** Halbjährlich **S. 92.—** **einschließlich** Postgebühren. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um 1/2 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Halbjahres erfolgt. Jede Woche erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastraße 1, Tel. 57 02 24. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13, Tel. 89 60 96. **Verlag:** J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 53 00 79. **Postscheckkonten:** München 129 und Bern III 195 48; **Postsparkassenkonto:** Wien 109 305; **Bankkonto:** Bayerische Vereinsbank München 408 264. **Druck:** Münchner Buchgewerbehaus GmbH, München 13, Schellingstraße 39—41.